



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Offic européen d s brevets



Veröffentlichungsnummer : **0 569 333 A2**

12

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

21 Anmeldenummer : 93810316.5

51 Int. Cl.⁵ : **C07F 9/30, A61K 31/66,**
C07F 9/653

22 Anmeldetag : 29.04.93

30 Priorität : 08.05.92 CH 1480/92

43 Veröffentlichungstag der Anmeldung :
10.11.93 Patentblatt 93/45

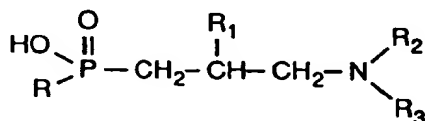
84 Benannte Vertragsstaaten :
AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LI LU NL
PT SE

71 Anmelder : CIBA-GEIGY AG
Klybeckstrasse 141
CH-4002 Basel (CH)

72 Erfinder : Mickel, Stuart John, Dr.
Hupperstrasse 15
CH-4415 Lausen (CH)
Erfinder : Fröstl, Wolfgang, Dr.
St. Johannis-Vorstadt 6/2
CH-4056 Basel (CH)
Erfinder : Furet, Pascal, dr.
rue du Riegelsbourg 24
F-68800 Thann (FR)

54 Neue N-Aralkyl- und N-Heteroaralkylaminoalkanphosphinsäuren.

57 N-Aralkyl- und N-Heteroaralkylaminoalkanphosphinsäuren der Formel I



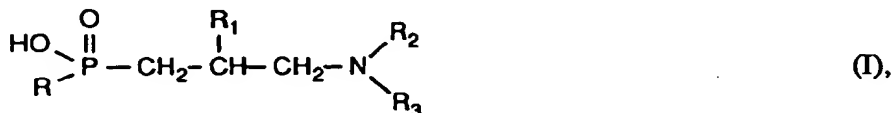
(I),

worin R einen aliphatischen, cycloaliphatischen, cycloaliphatisch-aliphatischen, araliphatischen oder heteroarylaliphatischen Rest mit mindestens 2 C-Atomen bedeutet, R₁ Wasserstoff oder Hydroxy darstellt, R₂ einen durch direkt oder über einen Spacer gebundenes, gegebenenfalls funktionell abgewandeltes Carboxy substituierten araliphatischen oder heteroarylaliphatischen Rest bedeutet und R₃ Wasserstoff, Niederalkyl oder eine Gruppe R₂ darstellt, und ihre Salze weisen wertvolle nootrope und antiepileptische Eigenschaften auf und können zur Herstellung eines nootropen oder antiepileptischen Arzneimittels verwendet werden.

EP 0 569 333 A2

Jouve, 18, rue Saint-Denis, 75001 PARIS

Die Erfindung betrifft neue N-Aralkyl- und N-Heteroaralkylaminoalkanphosphinsäuren der Formel I



worin R einen aliphatischen, cycloaliphatischen, cycloaliphatisch-aliphatischen, araliphatischen oder heteroarylaliphatischen Rest mit mindestens 2 C-Atomen bedeutet, R₁ Wasserstoff oder Hydroxy darstellt, R₂ einen durch direkt oder über einen Spacer gebundenes, gegebenenfalls funktionell abgewandeltes Carboxy substituierten araliphatischen oder heteroarylaliphatischen Rest bedeutet und R₃ Wasserstoff, Niederalkyl oder eine Gruppe R₂ darstellt, und ihre Salze, Verfahren zu ihrer Herstellung, diese enthaltende pharmazeutische Präparate und ihre Verwendung als Arzneimittelwirkstoffe.

Aliphatische Reste R sind beispielsweise Niederalkyl mit mindestens 2 C-Atomen, Niederalkenyl, Niederalkinyl, Oxoniederalkyl, Hydroxy- oder Dihydroxyniederalkyl, Hydroxyniederalkenyl, Mono-, Di- oder Polyhalogenniederalkyl, Mono-, Di- oder Polyhalogenniederalkenyl, Mono-, Di- oder Polyhalogen(hydroxy)niederalkyl, Mono-, Di- oder Polyhalogen(hydroxy)niederalkenyl, Niederalkoxyniederalkyl, Diniederalkoxyniederalkyl, Niederalkoxy(hydroxy)niederalkyl, Niederalkoxy(halogen)niederalkyl, Niederalkylthioniederalkyl und Diniederalkylthioniederalkyl.

Cycloaliphatische Reste R sind beispielsweise Cycloalkyl, Hydroxycycloalkyl, Oxa-, Dioxa-, Thia- und Di-thiacycloalkyl.

Cycloaliphatisch-aliphatische Reste R sind beispielsweise Cycloalkylniederalkyl, Cyloalkenylniederalkyl, Cycloalkyl(hydroxy)niederalkyl und (Niederalkylthio)cycloalkyl-(hydroxy)niederalkyl.

Araliphatische Reste R sind beispielsweise unsubstituiertes oder durch Niederalkyl, Niederalkoxy, Hydroxy, Halogen und/oder Trifluormethyl mono-, di- oder trisubstituiertes Phenylniederalkyl, vorzugsweise wie angegeben substituiertes α-Phenyl- oder unsubstituiertes α,α-Diphenyl- oder α-Naphthhylniederalkyl.

Heteroarylaliphatische Reste R sind beispielsweise gegebenenfalls durch Halogen substituiertes, insbesondere mono- oder disubstituiertes Thienyl-, Furyl- oder Pyridylniederalkyl, vorzugsweise unsubstituiertes α-Thienyl-, α-Furyl- oder α-Pyridylniederalkyl.

Durch direkt oder über einen Spacer gebundenes, gegebenenfalls funktionell abgewandeltes Carboxy substituierte araliphatische oder heteroarylaliphatische Reste R₂ sind beispielsweise Phenyl-, Thienyl-, Furyl- oder Pyridylniederalkylreste, die durch direkt oder über einen Spacer gebundenes Carboxy, verestertes Carboxy, amidiertes Carboxy, Cyano oder in ein heteroaromatisches Ringsystem eingebautes Carboxy oder Cyano ein- oder zweifach und gegebenenfalls zusätzlich durch eine weitere elektronegative Gruppe substituiert sind. In diesem Zusammenhang sind unter Spacer beispielsweise Niederalkyl(id)engruppen, unter verestertem Carboxy beispielsweise Niederalkoxycarbonyl, unter amidiertem Carboxy beispielsweise Carbamoyl, N-Mono- oder N,N-Diniederalkylcarbonyl, unter in ein heteroaromatisches Ringsystem eingebautes Carboxy oder Cyano beispielsweise fünfgliedrige Azoxa-, Diazoxa-, Triaza- oder Tetrazaheteroarylreste und unter elektronegative Gruppen beispielsweise Niederalkoxy, Polyfluorniederalkoxy, Halogen oder Polyfluorniederalkyl zu verstehen.

Als fünfgliedrige Azoxa-, Diazoxa-, Triaza- oder Tetrazaheteroarylreste kommt dabei beispielsweise unsubstituierte oder durch Niederalkyl, Niederalkoxy, Niederalkoxycarbonyl, Cyano, Hydroxy, Amino oder Halogen substituiertes Oxazolyl, z.B. 5-R_a-Oxazol-2-yl, Isoxazolyl, z.B. 3-R_a-Isoxazol-5-yl, Oxadiazolyl, z.B. 3-R_a-1,2,4-Oxadiazol-5-yl, 5-R_a-1,2,4-Oxadiazol-3-yl oder 5-R_a-1,3,4-Oxadiazol-3-yl, Triazolyl, z.B. 5-R_a-1,2,4-Triazol-3-yl oder 3-R_a-1,2,4-Triazol-5-yl oder Tetrazolyl, z.B. Tetrazol-5-yl, wobei R_a Wasserstoff oder in zweiter Linie Niederalkyl, Niederalkoxy, Niederalkoxycarbonyl, Hydroxy, Amino oder Halogen bedeutet, vorzugsweise unsubstituiertes oder in 3-Stellung durch Amino oder Halogen, wie Chlor, substituiertes 1,2,4-Oxadiazol-5-yl, in Betracht.

Vor- und nachstehend sind unter niederen Resten und Verbindungen beispielsweise solche zu verstehen, die bis und mit 7, vorzugsweise bis und mit 4, Kohlenstoffatome (C-Atome) aufweisen.

Niederalkyl R ist beispielsweise C₂-C₇-Alkyl, vorzugsweise C₃-C₅-Alkyl, wie Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, Sekundärbutyl, Tertiärbutyl oder Pentyl, kann aber auch oder eine C₆-C₇-Alkyl-, wie Hexyl- oder Heptylgruppe sein.

Niederalkyl R₃ ist beispielsweise C₁-C₇-Alkyl, vorzugsweise C₁-C₄-Alkyl, wie Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl oder Butyl, kann aber auch Isobutyl, Sekundärbutyl, Tertiärbutyl oder ein C₅-C₇-Alkyl-, wie Pentyl-, Hexyl- oder Heptylgruppe sein.

Niederalkyl(id)en ist beispielsweise C₁-C₄-Alkylen, wie Methylen, Ethylen, 1,3-Propylen oder 1,4-Butylen,

bzw. C₂-C₄-Alkyliden, wie Ethyliden oder Isopropyliden.

Niederalkenyl ist beispielsweise C₂-C₄-Alkenyl, wie Vinyl, Allyl oder But-2-enyl, kann aber auch eine C₅-C₇-Alkenyl-, wie Pentenyl, Hexenyl oder Heptenyl sein.

5 Niederalkinyl bedeutet beispielsweise C₂-C₇-Alkinyl, vorzugsweise C₃-C₅-Alkinyl, welches die Doppelbindung in höherer als der α,β -Stellung trägt, z.B. 2-Propinyl (Propargyl), But-3-in-1-yl, But-2-in-1-yl oder pent-3-in-1-yl.

Oxoniederalkyl trägt die Oxogruppe vorzugsweise in höherer als der α -Stellung und bedeutet beispielsweise Oxo-C₂-C₇-alkyl, insbesondere Oxo-C₃-C₆-alkyl, wie 2-Oxopropyl, 2- oder 3-Oxobutyl oder 3-Oxopentyl.

10 Phenylniederalkyl ist beispielsweise Benzyl, 1-Phenylethyl, 2-Phenylprop-2-yl oder in zweiter Linie 2-Phenylethyl, 2-Phenylprop-1-yl oder 3-Phenylprop-1-yl.

Thienyl-, Furyl- oder Pyridylniederalkyl ist beispielsweise Thienyl-, Furyl- oder Pyridylmethyl, 1-Thienyl-, 1-Furyl- oder 1-Pyridylethyl, 2-Thienyl-, 2-Furyl- oder 2-Pyridylprop-2-yl, oder in zweiter Linie 2-Thienyl-, 2-Furyl- oder 2-Pyridylethyl, 2-Thienyl-, 2-Furyl- oder 2-Pyridylprop-1-yl oder 3-Thienyl-, 3-Furyl- oder 3-Pyridylprop-1-yl.

15 Hydroxyniederalkyl trägt die Hydroxygruppen vorzugsweise in α - oder β -Stellung und bedeutet beispielsweise entsprechendes Hydroxy-C₂-C₇-alkyl, wie 1-Hydroxyethyl, 1- oder 2-Hydroxypropyl, 2-Hydroxyprop-2-yl, 1- oder 2-Hydroxybutyl, 1-Hydroxyisobutyl oder 2-Hydroxy-3-methyl-butyl.

20 Dihydroxyniederalkyl trägt die Hydroxygruppen insbesondere in α,β -Stellung und ist beispielsweise α,β -Dihydroxy-C₃-C₇-alkyl, wie 1,2-Dihydroxyprop-2-yl.

Hydroxyniederalkenyl trägt die Hydroxygruppen vorzugsweise in α - und die Doppelbindung vorzugsweise in höherer als der α,β -Stellung und bedeutet beispielsweise entsprechendes α -Hydroxy-C₃-C₅-alkenyl, z.B. 1-Hydroxybut-2-enyl.

25 Mono-, Di- oder Polyhalogenniederalkenyl ist beispielsweise - Mono- Di- oder Trifluor-C₂-C₅-alkenyl, wie 1-Fluorbut-2-enyl.

Mono-, Di- oder Trihalogen(hydroxy)niederalkyl und trägt die Hydroxygruppe vorzugsweise in α -Stellung und die Halogenatome vorzugsweise in höherer als der α -Stellung und steht beispielsweise für entsprechendes Mono- Di- oder Trifluor- α -hydroxy-C₂-C₇-alkyl, wie 4,4,4-Trifluor-1-hydroxy-butyl.

30 Mono-, Di- oder Polyhalogenniederalkenyl ist beispielsweise - Mono- Di- oder Trifluor-C₂-C₅-alkyl, wie 3,3,3-Trifluorpropyl, 4,4,4-Trifluorbutyl, 1- oder 2-Fluorbutyl oder 1,1-Difluorbutyl.

Niederalkoxy ist beispielsweise C₁-C₇-Alkoxy, vorzugsweise C₁-C₄-Alkoxy, wie Methoxy, Ethoxy, Propyloxy, Isopropyloxy oder Butyloxy, kann aber auch Isobutyloxy, Sekundärbutyloxy, Tertiärbutyloxy oder eine C₅-C₇-Alkoxy-, wie Pentyloxy-, Hexyloxy- oder Heptyloxygruppe sein.

35 Niederalkoxycarbonyl ist beispielsweise C₁-C₇-Alkoxycarbonyl, vorzugsweise C₁-C₄-Alkoxycarbonyl, wie Methoxy-, Ethoxy-, Propyloxy-, Isopropyloxy- oder Butyloxcarbonyl, kann aber auch Isobutyloxcarbonyl, Sekundärbutyloxcarbonyl, Tertiärbutyloxcarbonyl oder eine C₅-C₇-Alkoxycarbonyl-, wie Pentyloxy-, Hexyloxy- oder Heptyloxcarbonylgruppe sein.

N-Mono- oder N,N-Diniederalkylcarbamoyl ist beispielsweise N-Mono- oder N,N-Di-C₁-C₄-alkylcarbamoyl, wie Methyl-, Ethyl-, Dimethyl- oder Diethylcarbamoyl.

40 Carboxyniederalkyl ist beispielsweise Carboxy-C₁-C₄-alkyl, wie Carboxymethyl.

Niederalkoxycarbonylniederalkyl ist beispielsweise C₁-C₄-Alkoxycarbonyl-C₁-C₄-alkyl, wie Methoxy- oder Ethoxycarbonylmethyl.

Cyanoniederalkyl ist beispielsweise Cyano-C₁-C₄-alkyl, wie Cyanomethyl.

45 Carbamoyl- bzw. N-Mono- oder N,N-Diniederalkylcarbamoylniederalkyl ist beispielsweise Carbamoyl-C₁-C₄-alkyl, wie Carbamoylmethyl, oder N-Mono- oder N,N-Di-C₁-C₄-alkylcarbamoyl-C₁-C₄-alkyl, wie Methyl-, Ethyl-, Dimethyl- oder Diethylcarbamoylmethyl.

Polyfluorniederalkoxy ist beispielsweise Trifluor-C₁-C₄-alkoxy, wie Trifluormethoxy.

Polyfluorniederalkyl ist beispielsweise Trifluor-C₁-C₄-alkyl, wie Trifluormethyl oder Pentafluorethyl.

50 Mono-, Di- oder Trihalogen(hydroxy)niederalkenyl trägt die Hydroxygruppe vorzugsweise in α -Stellung und die Halogenatome vorzugsweise in höherer als der α -Stellung und steht beispielsweise für entsprechendes Mono- Di- oder Trifluor- α -hydroxy-C₂-C₅-alkenyl 2-Fluor-1-hydroxy-buten-2-yl.

Niederalkoxyniederalkyl ist beispielsweise C₁-C₄-Alkoxy-C₁-C₄-alkyl, wie Methoxy- oder Ethoxymethyl, 2-Methoxyethyl, 2-Ethoxyethyl, 3-Methoxy- oder 3-Ethoxypropyl oder 1- oder 2-Methoxybutyl.

55 Diniederalkoxyniederalkyl ist beispielsweise Di-C₁-C₄-alkoxy-C₁-C₄-alkyl, z.B. Dimethoxymethyl, Dipropyloxymethyl, 1,1- oder 2,2-Diethoxyethyl, Diisopropyloxymethyl, Dibutyloxymethyl oder 3,3-Dimethoxypropyl.

Niederalkoxy(hydroxy)niederalkyl ist beispielsweise C₁-C₄-Alkoxy-C₂-C₇-(hydroxy)-alkyl, wie 2-Hydroxy-3-methoxy-prop-2-yl.

Niederalkoxy(halogen)niederalkyl ist beispielsweise C₁-C₄-Alkoxy-C₂-C₅-(halo)alkyl, wie 2-Fluor-3-me-

thoxy-butyl.

Niederalkylthioniederalkyl ist beispielsweise C_1 - C_4 -Alkylthio- C_1 - C_4 -alkyl, wie Methylthio- oder Ethylthio-methyl, 2-Methylthioethyl, 2-Ethylthioethyl, 3-Methylthio- oder 3-Ethylthiopropyl oder 1- oder 2-Methylthio-butyl.

Diniederalkylthioniederalkyl ist beispielsweise Di- C_1 - C_4 -alkylthio- C_1 - C_4 -alkyl, z.B. Dimethylthiomethyl, Dipropylthiomethyl, 1,1- oder 2,2-Diethylthioethyl, Diisopropylthiomethyl, Dibutylthiomethyl oder 3,3-Dimethylthiopropyl.

Halogen ist beispielsweise Halogen der Atomnummer bis und mit 35, wie Chlor oder Fluor, ferner Brom.

Cycloalkyl ist beispielsweise C_3 - C_8 -Cycloalkyl, insbesondere C_3 - C_6 -Cycloalkyl, wie Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl.

Hydroxycycloalkyl ist beispielsweise α -Hydroxy- C_3 - C_6 -Cycloalkyl, wie 1-Hydroxy- cyclopropyl, 1-Hydroxy-cyclobutyl oder 1-Hydroxycyclohexyl.

Oxa- oder Thiacycloalkyl ist beispielsweise Oxa- oder Thia- C_3 - C_8 -cycloalkyl, insbesondere Oxa- oder Thia- C_3 - C_6 -cycloalkyl, wie 2-Oxacyclopropyl (Oxiranyl), 2- oder 3-Oxacyclobutyl (Oxetanyl), 2- oder 3-Thia-cyclobutyl (Thietanyl), 2- oder 3-Oxacyclopentyl (Tetrahydrofuranyl), 2- oder 3-Thiacyclopentyl (Thiolanyl) oder 2-Oxacyclohexyl (Tetrahydropyranyl).

Dioxacycloalkyl ist beispielsweise 1,3-Dioxa- C_3 - C_8 -cycloalkyl, wie 1,3-Dioxolan-2-yl oder 1,3-Dioxan-2-yl.

Dithiacycloalkyl ist beispielsweise 1,3-Dithia- C_3 - C_8 -cycloalkyl, wie 1,3-Dithiolan-2-yl oder 1,3-Dithian-2-yl.

Cycloalkylniederalkyl ist beispielsweise C_3 - C_8 -, insbesondere C_3 - C_6 -Cycloalkyl- C_1 - C_4 -alkyl, wie α -(C_3 - C_6 -Cycloalkyl)- C_1 - C_4 -alkyl, z.B. Cyclopropylmethyl, Cyclobutylmethyl, Cyclopentylmethyl oder Cyclohexylmethyl.

Cycloalkenylniederalkyl ist beispielsweise C_3 - C_8 -, insbesondere C_3 - C_6 -Cycloalkenyl- C_1 - C_4 -alkyl, wie α -(C_3 - C_6 -Cycloalkenyl)- C_1 - C_4 -alkyl, z.B. Cyclopent-1-enylmethyl, Cyclopent-2-enylmethyl, Cyclopent-3-enylmethyl, Cyclohex-1-enylmethyl, Cyclohex-2-enylmethyl oder Cyclohexyl-3-enylmethyl.

Cycloalkyl(hydroxy)niederalkyl ist beispielsweise C_3 - C_6 -Cycloalkyl- C_1 - C_4 -(hydroxy)-alkyl, wie α -(C_3 - C_6 -Cycloalkyl)- α -hydroxy- C_1 - C_4 -alkyl, z.B. Cyclopropyl(hydroxy)-methyl, Cyclobutyl(hydroxy)methyl, oder Cyclohexyl(hydroxy)methyl.

(Niederalkylthiocycloalkyl)(hydroxy)niederalkyl ist beispielsweise 1-(C_1 - C_4 -Alkylthio- C_3 - C_6 -cycloalkyl)-1-hydroxy- C_1 - C_4 -alkyl, wie (2-Methylthiocycloprop-1-yl)hydroxymethyl.

Die Verbindungen der Formel I liegen auf Grund ihres amphoteren Charakters in Form innerer Salze vor und können sowohl Säureadditionssalze als auch Salze mit Basen bilden.

Säureadditionssalze von Verbindungen der Formel I sind beispielsweise deren pharmazeutisch verwendbare Salze mit geeigneten Mineralsäuren, wie Halogenwasserstoffsäuren Schwefelsäure oder Phosphorsäure z.B. Hydrochloride, Hydrobromide, Sulfate, Hydrogensulfate oder Phosphate, oder Salze mit geeigneten aliphatischen oder aromatischen Sulfonsäuren oder N-substituierten Sulfaminsäuren, z.B. Methansulfonate, Benzolsulfonate, p-Toluolsulfonate oder N-Cyclohexylsulfamate (Cyclamate).

Salze von Verbindungen der Formel I mit Basen sind beispielsweise deren Salze mit pharmazeutisch verwendbaren Basen, wie nicht-toxische, von Metallen der Gruppen Ia, Ib, IIa und IIb abgeleitete Metallsalze, z.B. Alkalimetall-, insbesondere Natrium- oder Kaliumsalze, Erdalkalimetall-, insbesondere Calcium- oder Magnesiumsalze, ebenso Ammoniumsalze mit Ammoniak oder organischen Aminen oder quaternären Ammoniumbasen, wie gegebenenfalls C-hydroxylierten aliphatischen Aminen, insbesondere Mono-, Di- oder Triniederalkylaminen, z.B. Methyl-, Ethyl- oder Diethylamin, Mono-, Di- oder Tri-(hydroxyniederalkyl)aminen, wie Ethanol-, Diethanol- oder Triethanolamin, Tris-(hydroxymethyl)methylamin oder 2-Hydroxytertiärbutylamin, oder N-(Hydroxyniederalkyl)-N,N-diniederalkyl-aminen bzw. N-(Polyhydroxyniederalkyl)-niederalkylaminen, wie 2-(Dimethylamino)ethanol oder D-Glucamin, oder quaternären aliphatischen Ammoniumhydroxiden, z.B. Tetra-butylammoniumhydroxid.

Abhängig vom Vorhandensein asymmetrischer Kohlenstoffatome können die erfindungsgemässen Verbindungen in Form von Isomerengemischen, speziell als Racemate, oder in Form reiner Isomere, speziell von optischen Antipoden vorliegen.

Es wurde nun gefunden, dass die Verbindung der Formel I und ihre pharmazeutisch verwendbaren Salze wertvolle pharmakologische Eigenschaften besitzen. Sie zeigen eine wirksame Bindung an den GABA_B-Rezeptor und erwiesen sich als Antagonisten von GABA (γ -aminobutyric acid) an diesem Rezeptor. Mechanistisch gesehen kann Antagonismus an GABA_B-Rezeptoren die Freisetzung von schnellen Reiz-Aminosäuren-Transmittern, d.h. Glutamat und Aspartat, steigern und so die Informationsverarbeitung im Gehirn verbessern. Damit stimmt die Erkenntnis überein, dass das späte postsynaptische Inhibitionspotential im Hippocampus, das einem GABA_B-Mechanismus zugeschrieben wird, durch die Antagonisten abgebaut wird und damit eine schnellere Nervenimpulsübertragungsfolge ermöglicht.

Andererseits wurde gefunden, dass die chronische Behandlung mit Antidepressiva und wiederholte Elektroschocks die Zahl der GABA_B-Rezeptoren in der Hirnrinde bei Ratten erhöht. In Übereinstimmung mit

Rezeptortheorien sollte die chronische Behandlung mit GABA_B-Antagonisten zu derselben Wirkung führen. Aus diesem und anderen Gründen können daher GABA_B-Antagonisten als Antidepressiva wirken.

Die erfindungsgemässen GABA_B-Antagonisten wechselwirken am GABA_B-Rezeptor mit IC₅₀-Werten ab etwa 10⁻⁸ M (Mol/l) an Rattenhirnrindenmembranen. Im Gegensatz zu GABA_B-Agonisten wie Baclofen potenzieren sie nicht die Stimulierung von Adenylatcyclase an Rattenhirnrindenschnitten durch Noradrenalin, sondern wirken als Antagonist der Baclofen-Wirkung. Der Antagonismus gegenüber Baclofen wurde auch an elektrophysiologischen Modellen *in vitro* gezeigt, wie z.B. am Penicillin-induzierten "epileptischen" Hippocampus-Schnittpräparat, wo Baclofen bei einer Konzentration von 6 µM (Mikromol/Liter) "epilepsieartige" Entladungen von Pyramidenzellen inhibiert. Die erfindungsgemässen Verbindungen wirken als Antagonist der Baclofen-Wirkung bei Konzentrationen von etwa 1 bis etwa 100 nM (Nanomol/Liter). *In vivo* konnte der Antagonismus durch Iontophorese von Baclofen an Rattenhirnrinde und durch systemische Anwendung von Antagonisten in Dosen von etwa 1 bis etwa 100 mg/kg bewiesen werden. Bei Dosen von etwa 10 bis etwa 30 mg/kg tritt Antagonismus gegen die muskelrelaxierende Wirkung von Baclofen ein, die im Rotarod-Modell gemessen wird.

Die Antagonisten zeigen nicht nur Antagonismus gegen Baclofen, sondern weisen auch eine selbständige Wirkung als Antagonisten von endogenem GABA auf. Somit sind die Antagonisten aktiv bei herkömmlichen Verhaltensmodellen, die charakteristisch sind für antidepressive, anxiolytische und/oder nootrope Eigenschaften. Verbindungen der Formel (I), so wurde gefunden, sind bei oraler Anwendung aktiv im Schwimmtest nach Porsolt, im Geller-Test, dem verzögerten passiven Meidungstest (Einversuchs-Modifizierung) in Vorversuchs- und Nachversuchs-Situationen, im Zweikammertest und im komplexen Labyrinth. Ausserdem wurde bei Untersuchungen an Rhesusaffen ein gesteigerter Spieltrieb, Neugierde, soziales Pflegeverhalten und eine Verminderung von Angstmerkmalen beobachtet.

Ferner wurde festgestellt, dass die Verbindungen der Formel I und ihre pharmazeutisch verwendbaren Salze, *in vivo* antiepileptische Eigenschaft, insbesondere eine ausgeprägte Antiabsenz-Wirkung bei epileptischen Erkrankungen des "petit mal"-Formenkreises, d.h. der Absenzepilepsie bei Kindern und Jugendlichen sowie von atypischen Absenzen, wie des Lennox-Gastaut-Syndroms, aufweisen.

Diese kann an einem bestimmten Rattenstamm anhand ihrer ausgeprägten Hemmwirkung auf spontane "Spike and Wave"-Entladungen im Tiermodell gemäss Vergnes M., Marescaux C., Micheletti G., Reis J., Depaulis A., Rumbach L und Warter J.M., *Neurosci. Lett.* 33, 97-101 (1982) gezeigt werden.

Die Verbindungen der Formel I und ihre pharmazeutisch verwendbaren Salze sind deshalb vorzüglich geeignet als Nootropika, Antidepressiva und Anxiolytika, z.B. zur Behandlung von cerebralen Insuffizienzerscheinungen, Gemütsdepressionen, Angstzuständen und von Epilepsien des "petit mal"-Formenkreises, d.h. der Absenzepilepsie bei Kindern und Jugendlichen sowie von atypischen Absenzen, wie des Lennox-Gastaut-Syndroms, sowie als Baclofen-Gegenmittel.

Die Erfindung betrifft in erster Linie Verbindungen der Formel I, worin R Niederalkyl mit mindestens 2 C-Atomen, Niederalkenyl, Niederalkinyl, Oxoniederalkyl, Hydroxy- oder Dihydroxyniederalkyl, Hydroxyniederalkenyl, Mono-, Di- oder Polyhalogenniederalkyl, Mono-, Di- oder Polyhalogenniederalkenyl, Mono-, Di- oder Polyhalogen(hydroxy)-niederalkyl, Mono-, Di- oder Polyhalogen(hydroxy)niederalkenyl, Niederalkoxyniederalkyl, Diniederalkoxyniederalkyl, Niederalkoxy(hydroxy)niederalkyl, Niederalkoxy-(halogen)niederalkyl, Niederalkylthioniederalkyl, Diniederalkylthioniederalkyl, Cycloalkyl, Hydroxycycloalkyl, Oxa-, Dioxa-, Thia- und Dithiacycloalkyl, Cycloalkylniederalkyl, Cycloalkenylniederalkyl, Cycloalkyl(hydroxy)niederalkyl, (Niederalkylthio)cycloalkyl(hydroxy)niederalkyl oder unsubstituiertes oder durch Niederalkyl, Niederalkoxy, Halogen, Hydroxy und/oder Trifluormethyl mono-, di- oder trisubstituiertes Mono- oder Diphenylniederalkyl, Naphthylniederalkyl oder unsubstituiertes oder durch Halogen substituiertes Thienyl-, Furyl- oder Pyridylniederalkyl bedeutet, R₁ Wasserstoff oder Hydroxy darstellt, R₂ einen durch Carboxy, Niederalkoxycarbonyl, Cyano, Carbamoyl, N-Mono- oder N,N-Diniederalkylcarbamoyl Carboxyniederalkyl, Niederalkoxycarbonylniederalkyl, Cyanoniederalkyl, Carbamoylniederalkyl, N-Mono- oder N,N-Diniederalkylcarbamoylniederalkyl unsubstituiertes oder durch Niederalkyl, Niederalkoxy, Niederalkoxycarbonyl, Cyano, Hydroxy, Amino oder Halogen substituiertes, Oxazolyl, Isoxazolyl, Oxadiazolyl, Triazolyl, Tetrazolyl, Oxazolyniederalkyl, Isoxazolyniederalkyl, Oxadiazolyniederalkyl, Triazolyniederalkyl oder Tetrazolyniederalkyl ein- oder zweifach und gegebenenfalls zusätzlich durch Niederalkoxy, Polyfluorniederalkoxy, Halogen oder Polyfluorniederalkyl substituierten Phenyl-, Thienyl-, Furyl- oder Pyridylniederalkylrest und R₃ Wasserstoff, Niederalkyl oder R₂ darstellt, und Salze, insbesondere ihre pharmazeutisch verwendbaren Salze.

Die Erfindung betrifft vor allem Verbindungen der Formel I, worin R C₃-C₇-Alkyl, wie Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl oder Pentyl, α,α-Di-C₁-C₄-alkoxy-C₁-C₄-alkyl, insbesondere α,α-Di-C₁-C₄-alkoxymethyl, wie Dimethoxy- oder Diethoxymethyl, C₃-C₆-Cycloalkyl-C₁-C₄-alkyl, wie Cyclopropyl- oder Cyclohexylmethyl, C₃-C₆-Cycloalkenyl-C₁-C₄-alkyl, wie Cyclohex-3-enylmethyl, oder unsubstituiertes oder durch C₁-C₄-Alkyl, wie Methyl, C₁-C₄-Alkoxy, wie Methoxy, Hydroxy und/oder Halogen, wie Fluor, Chlor oder Jod, mono-, di- oder trisubstituiertes Phenyl-C₁-C₄-alkyl, wie Benzyl, bedeutet, R₁ Wasserstoff oder Hydroxy darstellt, R₂ einen durch

Carboxy, C₁-C₄-Alkoxycarbonyl, wie Methoxy- oder Ethoxycarbonyl, Cyano, Carbamoyl, N-Mono- oder N,N-Di-C₁-C₄-alkylcarbamoyl, wie Methyl-, Ethyl-, Dimethyl- oder Diethylcarbamoyl, Carboxy-C₁-C₄-alkyl, wie Carboxymethyl, C₁-C₄-Alkoxycarbonyl-C₁-C₄-alkyl, wie Methoxy- oder Ethoxycarbonylmethyl, Cyano-C₁-C₄-alkyl, wie Cyanomethyl, Carbamoyl-C₁-C₄-alkyl, wie Carbamoylmethyl, N-Mono- oder N,N-Di-C₁-C₄-alkylcarbamoyl-C₁-C₄-alkyl, wie Methyl-, Ethyl-, Dimethyl- oder Diethylcarbamoylmethyl, unsubstituiertes oder durch C₁-C₄-Alkyl, wie Methyl, C₁-C₄-Alkoxy, wie Methoxy, C₁-C₄-Alkoxycarbonyl, wie Methoxy- oder Ethoxycarbonyl, Cyano, Hydroxy, Amino oder Halogen substituiertes Oxazolyl, z.B. 5-R_a-Oxazol-2-yl, Isoxazolyl, z.B. 3-R_a-Isoxazol-5-yl oder 4-R_a-Isoxazol-2-yl, Oxadiazolyl, z.B. 3-R_a-1,2,4-Oxadiazol-5-yl, 5-R_a-1,2,4-Oxadiazol-3-yl oder 5-R_a-1,3,4-Oxadiazol-3-yl, Triazolyl, z.B. 5-R_a-1,2,4-Triazol-3-yl oder 3-R_a-1,2,4-Triazol-5-yl oder Tetrazolyl, z.B. Tetrazol-5-yl, Oxazolyl-C₁-C₄-alkyl, z.B. 5-R_a-Oxazol-2-ylmethyl, Isoxazolyl-C₁-C₄-alkyl, z.B. 3-R_a-Isoxazol-5-ylmethyl oder 4-R_a-Isoxazol-2-ylmethyl, Oxadiazolyl-C₁-C₄-alkyl, z.B. 3-R_a-1,2,4-Oxadiazol-5-yl-methyl, 5-R_a-1,2,4-Oxadiazol-3-ylmethyl oder 5-R_a-1,3,4-Oxadiazol-3-ylmethyl, Triazolyl-C₁-C₄-alkyl, z.B. 5-R_a-1,2,4-Triazol-3-ylmethyl oder 3-R_a-1,2,4-Triazol-5-yl-methyl oder Tetrazolyl-C₁-C₄-alkyl, z.B. Tetrazol-5-ylmethyl, wobei R_a Wasserstoff oder in zweiter Linie C₁-C₄-Alkyl, wie Methyl, C₁-C₄-Alkoxy, wie Methoxy, C₁-C₄-Alkoxycarbonyl, wie Methoxy- oder Ethoxycarbonyl, Hydroxy, Amino oder Halogen, wie Chlor, bedeutet, ein- oder zweifach und gegebenenfalls zusätzlich durch C₁-C₄-Alkoxy, wie Methoxy, Polyfluor-C₁-C₄-alkoxy, wie Trifluormethoxy, Halogen, wie Fluor, Chlor oder Brom, oder Polyfluor-C₁-C₄-Alkyl, wie Trifluormethyl, substituierten Phenyl-, Thienyl-, Furyl- oder Pyridyl-C₁-C₄-alkylrest und R₃ Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl, wie Methyl, bedeutet, und ihre Salze, insbesondere ihre pharmazeutisch verwendbaren Salze.

Die Erfindung betrifft insbesondere Verbindungen der Formel I, worin R C₃-C₅-Alkyl, wie Butyl, α,α-Di-C₁-C₄-alkoxymethyl, wie Diethoxymethyl, C₃-C₆-Cycloalkyl-C₁-C₄-alkyl, wie Cyclopropyl- oder Cyclohexylmethyl, oder Benzyl bedeutet, R₁ Wasserstoff oder Hydroxy darstellt, R₂ einen durch Carboxy, C₁-C₄-Alkoxycarbonyl, wie Methoxy- oder Ethoxycarbonyl, Cyano, Carbamoyl, Carboxy-C₁-C₄-alkyl, wie Carboxymethyl, C₁-C₄-Alkoxycarbonyl-C₁-C₄-alkyl, wie Methoxy- oder Ethoxycarbonylmethyl, Cyano-C₁-C₄-alkyl, wie Cyanomethyl, Carbamoyl-C₁-C₄-alkyl, wie Carbamoylmethyl, Isoxazol-5-yl, Isoxazol-2-yl, 1,2,4-Oxadiazol-5-yl, 1,2,4-Oxadiazol-3-yl, 1,3,4-Oxadiazol-3-yl, 1,2,4-Triazol-3-yl, 1,2,4-Triazol-5-yl oder Tetrazol-5-yl, Isoxazol-5-ylmethyl, Isoxazol-2-ylmethyl, 1,2,4-Oxadiazol-5-ylmethyl, 1,2,4-Oxadiazol-3-ylmethyl, 1,3,4-Oxadiazol-3-yl-methyl, 1,2,4-Triazol-3-ylmethyl, 1,2,4-Triazol-5-ylmethyl oder Tetrazol-5-ylmethyl, ein- oder zweifach und gegebenenfalls zusätzlich durch C₁-C₄-Alkoxy, wie Methoxy, Trifluormethoxy, Halogen, wie Fluor, Chlor oder Brom, oder Trifluormethyl substituierten α-Phenyl-C₁-C₄-alkylrest, wie Benzyl-, 1-Phenylethyl- oder 2-Phenylprop-2-ylrest, oder α-Pyridyl-C₁-C₄-alkyl-, wie Pyridylmethylrest, darstellt und R₃ Wasserstoff bedeutet, und ihre Salze, insbesondere ihre pharmazeutisch verwendbaren Salze.

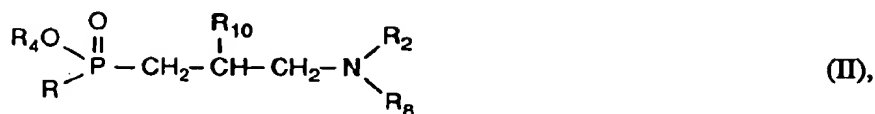
Die Erfindung betrifft vorzugsweise Verbindungen der Formel I, worin R α,α-Di-C₁-C₄-alkoxymethyl, wie Diethoxymethyl, C₃-C₆-Cycloalkyl-C₁-C₄-alkyl, wie Cyclohexylmethyl, C₃-C₆-Cycloalk-3-enyl-C₁-C₄-alkyl, wie Cyclohex-3-enylmethyl, oder Benzyl bedeutet, R₁ Hydroxy darstellt, R₂ einen durch Carboxy, Cyano oder unsubstituiertes oder durch Amino oder Halogen substituiertes 1,2,4-Oxadiazol-5-yl substituierten Phenyl-C₁-C₄-alkyl-, wie Benzyl-, 1-Phenylethyl- oder 2-Phenylprop-2-ylrest darstellt und R₃ Wasserstoff bedeutet, und ihre Salze, insbesondere ihre pharmazeutisch verwendbaren Salze.

Die Erfindung betrifft in allererster Linie Verbindungen der Formel I, worin R C₃-C₅-Alkyl, wie Butyl, α,α-Di-C₁-C₄-alkoxymethyl, wie Diethoxymethyl, C₃-C₆-Cycloalkyl-C₁-C₄-alkyl, wie Cyclopropyl- oder Cyclohexylmethyl, oder Benzyl bedeutet, R₁ Wasserstoff oder Hydroxy darstellt, R₂ einen durch Carboxy, C₁-C₄-Alkoxycarbonyl, wie Methoxy- oder Ethoxycarbonyl, Cyano oder Carbamoyl ein- oder zweifach und gegebenenfalls zusätzlich durch C₁-C₄-Alkoxy, wie Methoxy, Trifluormethoxy, Halogen, wie Fluor, Chlor oder Brom, oder Trifluormethyl substituierten Phenyl-C₁-C₄-alkyl-, wie Benzyl-, 1-Phenylethyl- oder 2-Phenylprop-2-ylrest darstellt und R₃ Wasserstoff bedeutet, und ihre Salze, insbesondere ihre pharmazeutisch verwendbaren Salze.

Die Erfindung betrifft jeweils vorzugsweise Verbindungen der Formel I, in denen das mit der Gruppe R₁ verbundene C-Atom der Propylkette, sofern R₁ Hydroxy ist, und/oder ein chirales α-C-Atom des aliphatischen Teils des Restes R₂, sofern ein solches vorhanden ist, jeweils (S)-Konfiguration aufweisen.

Die Erfindung betrifft namentlich die in den Beispielen genannten Verbindungen und ihre Salze, insbesondere ihre pharmazeutisch verwendbaren Salze.

Das Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäss bereitgestellten Verbindungen der Formel I ist dadurch gekennzeichnet, dass man in einer Verbindung der Formel II



worin R_4 für eine Hydroxyschutzgruppe, R_8 für eine Gruppe R_3 oder für eine Aminoschutzgruppe und R_{10} für Wasserstoff oder geschütztes Hydroxy steht, wobei R , R_1 , R_2 und R_3 die angegebene Bedeutung haben, oder in einem Salz davon die Hydroxygruppen durch Ersatz der Hydroxyschutzgruppe R_4 durch Wasserstoff freisetzt und gegebenenfalls die Aminoschutzgruppe R_8 abspaltet und gegebenenfalls die geschützte Hydroxygruppen aus R_{10} freisetzt und gewünschtenfalls eine erhaltene Verbindung in eine andere Verbindung der Formel I überführt, ein verfahrensgemäss erhältliches Isomerengemisch in die Komponenten auf trennt und das jeweils bevorzugte Isomere abtrennt und/oder eine verfahrensgemäss erhältliche freie Verbindung in ein Salz oder eine verfahrensgemäss erhältliches Salz in die entsprechende freie Verbindung überführt.

Geschützte Hydroxygruppen R_4O , ebenso wie R_{10} , sind beispielsweise veretherte Hydroxygruppen, vorzugsweise mit einem aliphatischen, cycloaliphatischen, araliphatischen oder aromatischen Alkohol oder mit einem Silanol veretherte Hydroxygruppen, insbesondere Niederalkoxy, Niederalkenyloxy, gegebenenfalls, beispielsweise durch Niederalkyl, Niederalkoxy, Halogen und/oder Nitro substituiertes Phenyloxy oder Phenylalkoxy, wie Benzyloxy, oder Triniederalkylsilyloxy, wie Trimethylsilyloxy, Tributylsilyloxy oder Tertiärbutyl(dimethyl)silyloxy.

Der Ersatz der Schutzgruppe R_4 in den Verbindungen der Formel II durch Wasserstoff kann erfolgen durch Behandlung mit einem geeigneten basischen oder sauren Mittel wie einem Alkalimetallhydroxid, z.B. Natriumhydroxid oder Lithiumhydroxid, einem Alkalimetallhalogenid, insbesondere -bromid oder -jodid wie Lithiumbromid oder Natriumjodid, Thioharnstoff, einem Alkalimetallthiophenolat wie Natriumthiophenolat oder einer protonischen oder Lewis-Säure wie einer Mineralsäure, z.B. Salzsäure oder einem Tri-Niederalkylhalosilan, z.B. Trimethylchlorosilan. Die Austauschreaktion kann in Abwesenheit oder Gegenwart eines Lösungsmittels und erforderlichenfalls unter Erhitzen oder unter Kühlung in einem geschlossenen Gefäss und/oder unter Inertgasatmosphäre durchgeführt werden.

Andererseits kann auch der Ersatz der R_4 -Schutzgruppe, z.B. einer Silyl- oder Alkylgruppe, in Verbindungen der Formel II durch Wasserstoff oder durch Behandeln mit einer Säure unter hydrolytischen Bedingungen bewirkt werden, insbesondere mit einer Mineralsäure wie einer Halogenwasserstoffsäure, z.B. Salzsäure, die in verdünnter oder konzentrierter wässriger Form verwendet wird, oder durch Behandlung mit einem organischen Silylhalogenid, wie Trimethyljodsilan oder Trimethylbomsilan und erforderlichenfalls anschliessende Hydrolyse. Die Reaktion wird vorzugsweise bei erhöhter Temperatur durchgeführt, z.B. durch Halten des Reaktionsgemisches am Rückfluss und gegebenenfalls unter Verwendung eines organischen Verdünnungsmittels in einem geschlossenen Gefäss und/oder unter einer Inertgasatmosphäre. Die Art und Weise des Ersatzes der Schutzgruppe R_4 hängt beispielsweise von dem Substituenten R ab, der in der Verbindung der Formel II enthalten ist und bei der Umwandlung der Verbindung II in eine Verbindung der Formel I erhalten bleiben muss. Die genannte Umwandlung kann z.B. wie in den erläuternden Beispielen erfolgen.

Aminoschutzgruppen R_8 in Verbindungen der Formel II können nach bekannten Verfahren, die je nach der Art der Aminoschutzgruppe ausgewählt werden, abgespalten werden, z.B. durch solvolytische oder hydrogenolytische Verfahren, z.B. Hydrolyse in Gegenwart einer Säure oder Base, Acidolyse, z.B. Behandlung mit Trifluoressigsäure, Behandlung mit Hydrazin oder Hydrogenolyse in Gegenwart eines metallischen Hydrierungskatalysators, oder durch irgendein anderes geeignetes Verfahren.

Je nach den beteiligten Gruppen kann der Austausch und die Umwandlung nacheinander oder gleichzeitig nach an sich bekannten Methoden erfolgen.

Vorzugsweise werden alle Schutzgruppen, Hydroxy-Schutzgruppen R_4 bzw. R_{10} , und Aminoschutzgruppen R_8 in einer einzigen Stufe durch Behandlung mit einer Säure, vorzugsweise mit einer Halogenwasserstoffsäure, speziell Salzsäure unter hydrolytischen Bedingungen, durch Wasserstoff ersetzt.

Die Ausgangsstoffe der Formel II können auf verschiedenen Wegen hergestellt werden, beispielsweise indem man

a) in eine Verbindung der Formel III



die Gruppe R_2 und gewünschtenfalls einen von Wasserstoff verschiedenen Rest R_3 einführt oder
b) eine Verbindung der Formel IV



worin X eine reaktionsfähige veresterte Hydroxygruppen bedeutet, oder ein Salz davon mit einem Amin der Formel V



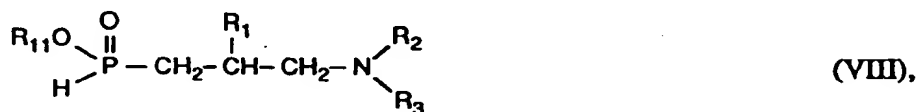
umsetzt oder
c) eine Verbindung der Formel VI



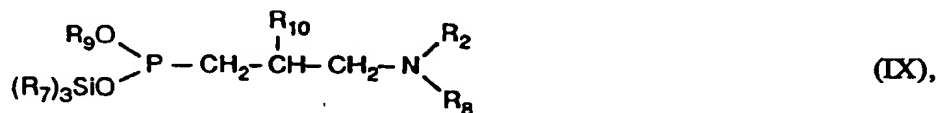
worin R_5 eine Gruppe R_4 oder $-Si(R_7)_3$, R_6 einen an einer gegebenenfalls vorhandenen Hydroxygruppe durch eine Gruppe $-Si(R_7)_3$ geschützten Rest R und die Reste R_7 gleiche oder verschiedene aliphatische Kohlenwasserstoffreste, beispielsweise Niederalkyl, insbesondere Methyl und/oder Tertiärbutyl, bedeuten, mit einer Verbindung der Formel VII



worin X_1 reaktionsfähige verestertes Hydroxy und X_2 Wasserstoff bedeutet oder X_1 und X_2 gemeinsam für Epoxy stehen und R_8 eine Gruppe R_3 oder eine Aminoschutzgruppe bedeutet, kondensiert oder
d) eine Verbindung der Formel VIII



worin R_{11} Wasserstoff oder eine Gruppe R_4 darstellt, mit einem Silylierungsmittel umgesetzt und die erhaltene silylaktivierte Verbindung der Formel IX



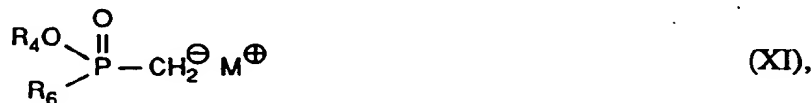
in der R_8 für eine von Wasserstoff verschiedene Gruppe R_5 oder eine Gruppe der Formel $-Si(R_7)_3$ steht, R_9 eine Gruppe R_4 oder eine silylaktivierte Hydroxygruppen der Formel $-OSi(R_7)_3$ bedeutet und R_{10} Wasserstoff oder eine Gruppe der Formel $-OSi(R_7)_3$ darstellt, wobei die Reste R_7 gleiche oder verschiedene

aliphatische Kohlenwasserstoffreste, beispielsweise Niederalkyl, insbesondere Methyl und/oder Tertiärbutyl, bedeuten, mit einem reaktionsfähigen Ester eines aliphatischen, cycloaliphatischen, cyloaliphatisch-aliphatischen oder araliphatischen Alkohols, mit einem in α, β -Stellung eine gegebenenfalls zusätzlich Doppelbindung aufweisenden aliphatischen, cycloaliphatischen, cyloaliphatisch-aliphatischen, araliphatischen oder heteroarylaliphatischen Kohlenwasserstoff, mit einem aliphatischen, cycloaliphatischen, cyloaliphatisch-aliphatischen, araliphatischen oder heteroarylaliphatischen Aldehyd oder Keton oder mit einem aliphatischen Epoxid umgesetzt oder

e) zur Herstellung einer Verbindung der Formel II, in der R_1 Hydroxy bedeutet, eine Verbindung der Formel X



in der Form eines Metallsalzes der Formel XI



worin R_6 einen an einer gegebenenfalls vorhandenen Hydroxygruppe durch eine Gruppe $-\text{Si}(\text{R}_7)_3$ geschützten Rest bedeutet, in dem die Reste R_7 gleiche oder verschiedene aliphatische Kohlenwasserstoffreste, beispielsweise Niederalkyl, insbesondere Methyl und/oder Tertiärbutyl, bedeuten, und M^+ ein Alkali-, Erdalkali- oder Übergangsmetall-Kation darstellt, mit einem Aldehyd der Formel XII



umsetzt.

Gewünschtenfalls kann man jeweils in eine primär erhaltene Verbindung der Formel II, worin R_3 Wasserstoff darstellt, einen von Wasserstoff verschiedenen Rest R_3 einführen.

Die Einführung des Restes der Formel R_2 gemäss der Verfahrensvariante a) erfolgt in üblicher Weise, beispielsweise durch Umsetzung mit einer Verbindung der Formel $\text{X}-\text{R}_2$ (IIIa), worin X eine reaktionsfähige veresterte Hydroxygruppen bedeutet, insbesondere in Gegenwart eines basischen Kondensationsmittels, wie einer tertiären organischen Base, beispielsweise eines Triniederalkylamin, z.B. von Triethylamin, Triisopropylamin oder Tertiärbutyl(dimethyl)amin, oder von Pyridyl, oder einer quaternären organischen Ammoniumbase, z.B. von Benzyl(trimethyl)ammoniumhydroxid. Als reaktionsfähige veresterte Hydroxygruppen kommen dabei vorzugsweise mit einer Mineralsäure veresterte Hydroxygruppen, wie Halogen, insbesondere Brom, Chlor oder Jod, oder Gruppen der Formel $\text{R}_2-\text{O}-\text{SO}_2-\text{O}-$ in Betracht.

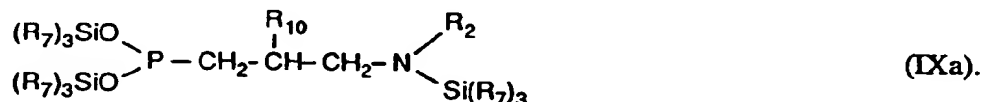
Die Einführung des Restes der Formel R_2 kann aber auch durch Umsetzung mit einer Verbindung der Formel $\text{O}=\text{R}_2$ (IIIb), worin R_2 für einen zweiwertigen araliphatischen oder heteroarylaliphatischen Rest steht, dessen freie Valenzen vom gleichen C-Atom ausgehen, unter reduktiven Bedingungen, insbesondere in Gegenwart eines Alkalimetallborhydrides, z.B. von Natriumcyanoborhydrid vorzugsweise in einem Niederalkanol, wie Ethanol, Methanol oder Butanol, erfolgen.

Die Kondensation von Verbindung der Formel IV mit Aminen der Formel V gemäss der Verfahrensvariante b) erfolgt in analoger Weise wie vorstehend für die Umsetzung von Verbindungen der Formeln III und IIIa beschrieben.

In Verbindungen der Formel VII gemäss der Verfahrensvariante c) bedeutet reaktionsfähiges verestertes Hydroxy vorzugsweise Halogen, wie Brom, Jod oder Chlor, oder Sulfonyloxy, wie Niederalkansulfonyloxy, z.B. Methansulfonyloxy, oder gegebenenfalls substituiertes Benzolsulfonyloxy, z.B. Benzol-, p-Toluol- oder p-Brombenzolsulfonyloxy. Aminoschutzgruppen sind insbesondere Silylgruppen, beispielsweise der Formel $-\text{Si}(\text{R}_7)_3$, wie Triniederalkylsilyl, z.B. Trimethylsilyl. Die Umsetzung von Verbindungen der Formeln VI und re-

aktionsfähigen Estern VII kann in an sich bekannter Weise erfolgen, vorzugsweise unter den Bedingungen der Arbusow-Reaktion, vorteilhaft im Temperaturbereich von etwa 60° C bis etwa 180° C, z.B. bei etwa 120° C bis etwa 160° C. Bei der Umsetzung von Verbindungen der Formel VI mit Epoxiden (VII; $X_1 + X_2 = \text{Epoxy}$) arbeitet man hingegen vorzugsweise in Gegenwart einer milden Lewissäure, insbesondere von Zinkchlorid, vorteilhaft in einem aprotischen Lösungsmittels.

Gemäss der Verfahrensvariante d) verwendbare Silylierungsmittel sind insbesondere Triniederalkylhalogensilane der Formel $(R_7)_3\text{Si-Hal}$ (VIIIa), worin R_7 Niederalkyl und Hal Halogen, wie Chlor, Brom oder Jod, bedeutet, wie Trimethylchlorsilan oder Trimethylbromsilan, oder Hexaniederalkyldisilazane der Formel $(R_7)_3\text{Si-NH-Si}(R_7)_3$ (VIIIb), worin R_7 Niederalkyl bedeutet, wie Hexamethyldisilazan. Das silylaktivierte Zwischenprodukt ist vorzugsweise eine Verbindung der Formel IXa



Die Umsetzung des Zwischenproduktes der Formel IX beziehungsweise IXa mit der den Rest R einführenden Komponente erfolgt vorzugsweise in Gegenwart eines basischen Kondensationsmittels, wie einer tertiären organischen Base, beispielsweise eines Triniederalkylamins, z.B. von Triethylamin, Triisopropylamin oder Tertiärbutyl(dimethyl)-amin, oder von Pyridin, oder einer quaternären organischen Ammoniumbase, z.B. von Benzyl(trimethyl)ammoniumhydroxid.

In Ausgangsstoffen der Formel X für die Verfahrensvariante e) sind Übergangsmetall-Kationen beispielsweise Lithium-, Natrium- oder Kalium-Kationen oder Gruppen der Formel $-\text{Mg-Hal}$ oder $-\text{Zn-Hal}$, wobei Hal für Chlor, Brom oder Jod steht. Die Kondensation von Verbindungen der Formeln XI und XII erfolgt in der für derartige metallorganischen Reaktionen üblichen Weise.

Die Einführung eines von Wasserstoff verschiedenen Restes R_3 erfolgt in üblicher Weise, insbesondere wie unter der Verfahrensvariante a) angegebenen Weise.

In Ausgangsstoffen, beispielsweise der Formeln II, V, VII, VIII, IX bzw. XII, kann man veresterte Carboxygruppen bzw. Cyanogruppen als Bestandteil des Restes R_2 in eines der eingangs genannten Ringsysteme einbauen. So kann man direkt oder über einen Spacer gebundenes verestertes Carboxy durch Umsetzung mit einer entsprechenden Hydroxamsäure der Formel $R_a\text{C}(=\text{NOH})-\text{NH}_2$, worin R_a beispielsweise Niederalkyl oder gegebenenfalls niederalkyliertes Amino ist, beispielsweise in Gegenwart von Natrium und pulverisierten Molekularsieben in einem Niederalkanol, wie Ethanol, in die entsprechende Verbindung der Formel I mit einer direkt oder über einen Spacer gebundenen $3\text{-}R_a\text{-}1,2,4\text{-Oxadiazol-5-yl}$ gruppe umwandeln. In analoger Weise kann man Cyano durch Behandlung mit Hydroxylaminhydrochlorid in Gegenwart von Kaliumcarbonat/Ethanol in eine Hydroxamsäuregruppe überführen, die durch Kondensation mit einem Anhydrid der Formel $(R_a\text{CO})_2\text{O}$, wie Acetanhydrid, in die entsprechende $3\text{-}R_a\text{-}1,2,4\text{-Oxadiazol-5-yl}$ gruppe, wie 3-Methyl-1,2,4-oxadiazol-5-ylgruppe, umgewandelt werden kann. Analog kann man Cyano durch Umsetzung mit einer Hydroxamsäure der Formel $R_a\text{C}(=\text{NOH})-\text{NH}_2$, worin R_a beispielsweise Niederalkyl oder gegebenenfalls niederalkyliertes Amino ist, in $3\text{-}R_a\text{-}1,2,4\text{-Triazol-5-yl}$ überführen.

Allgemein kann man ausgehend von Verbindungen der Formel I, worin R_2 eine direkt oder über einen Spacer gebundene Carboxy- oder Cyanogruppe aufweist, die Carboxy- oder Cyanogruppe durch üblich Ringbildungsmethoden in unsubstituiertes oder durch Niederalkyl, Niederalkoxy, Niederalkoxycarbonyl, Cyano, Hydroxy, Amino oder Halogen substituiertes Oxazolyl, z.B. 4- R_a -Oxazol-2-yl, Isoxazolyl, z.B. 3- R_a -Isoxazol-5-yl, Oxadiazolyl, z.B. 5- R_a -1,2,4-Oxadiazol-3-yl oder 5- R_a -1,3,4-Oxadiazol-3-yl, Triazolyl, z.B. 5- R_a -1,2,4-Triazol-3-yl oder Tetrazolyl, z.B. Tetrazol-5-yl überführen, wobei R_a Wasserstoff oder in zweiter Linie Niederalkyl, Niederalkoxy, Niederalkoxycarbonyl, Hydroxy, Amino oder Halogen bedeutet. So kann man beispielsweise verestertes Carboxy durch Umsetzung mit einem Oxim der Formel $R_a\text{-C}(\text{CH}_3)=\text{N-OH}$ in Tetrahydrofuran und in Gegenwart von Schwefelsäure in eine 5- R_a -Oxazo-2-ylgruppe überführen.

In Ausgangsstoffen, beispielsweise der Formeln II, V, VII, VIII, IX bzw. XII, erhaltenen Verbindungen, in denen R_2 eine direkt oder über einen Spacer gebundene 3-Amino-1,2,4-oxadiazol-5-ylgruppe aufweist, kann man die 3-Aminogruppe derselben in üblicher Weise, beispielsweise durch Behandeln mit Natriumnitrit in Gegenwart einer Halogenwasserstoffsäure durch Halogen, oder durch Behandeln mit Amylnitrit durch Cyano ersetzen. In analoger Weise kann Halogen durch verestertes Hydroxy, z.B. durch Umsetzung mit einem Alkalimetallniederalkanolat durch Niederalkoxy ersetzt werden.

Erhaltene Verbindungen der Formel I können in an sich bekannter Weise in andere Verbindungen der Formel I überführt werden.

So kann man beispielsweise in Verbindungen der Formel I, worin R_3 Wasserstoff ist, einen von Wasserstoff verschiedenen Rest R_3 einführen, wobei man beispielsweise in analoger Weise wie unter der Verfahrensvariante a) beschrieben vorgeht.

5 Ferner kann man in Verbindungen der Formel I freie und funktionell abgewandelte Carboxygruppen in üblicher Weise ineinander überführen. Beispielsweise kann man veresterte oder amidierte oder in ein heteroaromatisches Ringsystem eingebaute Carboxygruppen sowie in ein heteroaromatisches Ringsystem eingebaute Cyanogruppen in Gegenwart eines sauren oder insbesondere basischen Mittels, wie eines Alkalimetallhydroxides, von Lithiumhydroxid, zu Carboxy hydrolysieren.

10 In erhaltenen Verbindungen, in denen R_2 eine direkt oder über einen Spacer gebundene 3-Amino-1,2,4-oxadiazol-5-ylgruppe aufweist, kann man die 3-Aminogruppe derselben in üblicher Weise, beispielsweise durch Behandeln mit Natriumnitrit in Gegenwart einer Halogenwasserstoffsäure durch Halogen, oder durch Behandeln mit Amylnitrit durch Cyano ersetzen. In analoger Weise kann Halogen durch verethertes Hydroxy, z.B. durch Umsetzung mit einem Alkalimetallniederalkanolat durch Niederalkoxy ersetzt werden.

15 Erhaltene Salze können in an sich bekannter Weise in die freien Verbindungen umgewandelt werden, z.B. durch Behandeln mit einer Base, wie einem Alkalimetallhydroxid, einem Metallcarbonat oder -hydrogencarbonat, oder Ammoniak, oder einer anderen eingangs genannten salzbildenden Base bzw. mit einer Säure, wie einer Mineralsäure, z.B. mit Chlorwasserstoff, oder einer anderen eingangs genannten salzbildenden Säure.

20 Erhaltene Salze können in an sich bekannter Weise in andere Salze überführt werden, Säureadditionssalze z.B. durch Behandeln mit einem geeigneten Metallsalz, wie einem Natrium-, Barium- oder Silbersalz, einer anderen Säure in einem geeigneten Lösungsmittel, in welchem ein sich bildendes anorganisches Salz unlöslich ist und damit aus dem Reaktionsgleichgewicht ausscheidet, und Basesalze durch Freisetzung der freien Säure und erneute Versalzung.

25 Die Verbindungen der Formel I, einschliesslich ihrer Salze, können auch in Form von Hydraten erhalten werden oder das zur Kristallisation verwendete Lösungsmittel einschliessen.

Infolge der engen Beziehung zwischen den neuen Verbindungen in freier Form und in Form ihrer Salze sind vorstehend und nachfolgend unter den freien Verbindungen und ihren Salzen sinn- und zweckgemäss gegebenenfalls auch die entsprechenden Salze bzw. freien Verbindungen zu verstehen.

30 Erhaltene Diastereomeregemische und Racemategemische können auf Grund der physikalisch-chemischen Unterschiede der Bestandteile in bekannter Weise in die reinen Diastereomeren bzw. Racemate aufgetrennt werden, beispielsweise durch Chromatographie und/oder fraktionierte Kristallisation.

35 Erhaltene Racemate lassen sich ferner nach bekannten Methoden in die optischen Antipoden zerlegen, beispielsweise durch Umkristallisation aus einem optisch aktiven Lösungsmittel, mit Hilfe von Mikroorganismen oder durch Umsetzung des erhaltenen Diastereomeregemisches bzw. Racemates mit einer optisch aktiven Hilfsverbindung, z.B. entsprechend der in Verbindungen der Formel I enthaltenen sauren, basischen oder funktionell abwandbaren Gruppen mit einer optisch aktiven Säure, Base oder einem optisch aktiven Alkohol, in Gemische diastereomerer Salze bzw. funktioneller Derivate, wie Ester, Trennung derselben in die Diastereomeren, aus denen das jeweils gewünschte Enantiomere in der jeweils üblichen Weise freigesetzt werden kann. Dafür geeignete Basen, Säuren bzw. Alkohole sind beispielsweise optisch aktive Alkaloidbasen, wie Strychnin, Cinchonin oder Brucin, oder D- oder L-(1-Phenyl)ethylamin, 3-Pipecolin, Ephedrin, Amphetamin und ähnliche synthetisch zugängliche Basen, optisch aktive Carbon- oder Sulfonsäuren, wie Chinasäure oder D- oder L-Weinsäure, D- oder L-Di-o-toluyweinsäure, D- oder L-Äpfelsäure, D- oder L-Mandelsäure, oder D- oder L-Campfersulfonsäure, bzw. optisch aktive Alkohole, wie Borneol oder D- oder L-(1-Phenyl)ethanol.

45 Die Erfindung betrifft auch diejenigen Ausführungsformen des Verfahrens, nach denen man von einer auf irgendeiner Stufe des Verfahrens als Zwischenprodukt erhältlichen Verbindung ausgeht und die fehlenden Schritte durchführt oder einen Ausgangsstoff in Form eines Salzes verwendet oder insbesondere unter den Reaktionsbedingungen bildet.

Die neuen Ausgangsstoffe, die speziell für die Herstellung der erfindungsgemässen Verbindungen entwickelt wurden, insbesondere die zu den eingangs als bevorzugt gekennzeichneten Verbindungen der Formel I führende Ausgangsstoffauswahl, die Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Zwischenprodukte bilden ebenfalls einen Gegenstand der Erfindung.

50 Die neuen Verbindungen der Formel I können z.B. in Form pharmazeutischer Präparate Verwendung finden, welche eine therapeutisch wirksame Menge der Aktivsubstanz, gegebenenfalls zusammen mit anorganischen oder organischen, festen oder flüssigen, pharmazeutisch verwendbaren Trägerstoffen enthalten, die sich zur oralen, z.B. oralen, oder parenteralen Verabreichung eignen. So verwendet man Tabletten oder Gelatinekapseln, welche den Wirkstoff zusammen mit Verdünnungsmitteln, z.B. Lactose, Dextrose, Saccharose, Mannit, Sorbit, Cellulose und/oder Schmiermitteln, z.B. Kieselerde, Talk, Stearinsäure oder Salzen davon, wie Magnesium- oder Calciumstearat, und/oder Polyethylenglykol, aufweisen. Tabletten können ebenfalls Bindemittel, z.B. Magnesiumaluminiumsilikat, Stärken, wie Mais-, Weizen-, Reis- oder Pfeilwurzstärke, Gelatine,

Traganth, Methylcellulose, Natriumcarboxymethylcellulose und/oder Polyvinylpyrrolidon, und, wenn erwünscht, Sprengmittel, z.B. Stärken, Agar, Alginsäure oder ein Salz davon, z.B. Natriumalginat, und/oder Brausemischungen, oder Absorptionsmittel, Farbstoffe, Geschmacksstoffe und Süßmittel aufweisen. Ferner kann man die neuen Verbindungen der Formel I in Form von parenteral verabreichbaren Präparaten oder von Infusionslösungen verwenden. Solche Lösungen sind vorzugsweise isotonische wässrige Lösungen oder Suspensionen, wobei diese z.B. bei lyophilisierten Präparaten, welche die Wirksubstanz allein oder zusammen mit einem Trägermaterial, z.B. Mannit, enthalten, vor Gebrauch hergestellt werden können. Die pharmazeutischen Präparate können sterilisiert sein und/oder Hilfsstoffe, z.B. Konservierungs-, Stabilisier-, Netz- und/oder Emulgiermittel, Löslichkeitsvermittler, Salze zur Regulierung des osmotischen Druckes und/oder Puffer enthalten. Die vorliegenden pharmazeutischen Präparate, die, wenn erwünscht, weitere pharmakologisch wirksame Stoffe enthalten können, werden in an sich bekannter Weise, z.B. mittels konventioneller Misch-, Granulier-, Dragier-, Lösungs- oder Lyophilisierungsverfahren hergestellt und enthalten von etwa 0,1% bis 100%, insbesondere von etwa 1% bis etwa 50%, Lyophilisate bis etwa 100% des Aktivstoffes.

Die Erfindung betrifft ebenfalls die Verwendung der Verbindungen der Formel I, vorzugsweise in Form von pharmazeutischen Präparaten.

Die Dosierung kann von verschiedenen Faktoren, wie Applikationsweise, Spezies, Alter und/oder individuellem Zustand abhängen. Die täglich zu verabreichenden Dosen liegen bei oraler Applikation zwischen etwa 1 und etwa 50 mg/kg, insbesondere 5 und etwa 25 mg/kg und für Warmblüter mit einem Körpergewicht von etwa 70 kg vorzugsweise zwischen etwa 70 mg und etwa 3500 mg, insbesondere etwa 350 bis etwa 1750 mg, die zweckmässigerweise auf 2 bis 6, z.B. 3 oder 4 Einzeldosen aufgeteilt wird.

Die nachfolgenden Beispiele dienen zur Illustration der Erfindung; Temperaturen sind in Celsiusgraden, Drucke in mbar angegeben.

Beispiel 1:

Eine Lösung von 0.62 g 3-{N-[1-(3-Cyanophenyl)ethyl]amino}-2(S)-hydroxypropyl(cyclohexylmethyl)phosphinsäureethylester in 10 ml absolutem Dichlormethan wird mit 0.97 g Trimethylbromsilan versetzt. Die entstehende Lösung wird 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, die flüchtigen Anteile werden unter vermindertem Druck abgezogen und der Rückstand wird in 99.9 %-igem Methanol gelöst. Man lässt 1 Stunde bei Raumtemperatur rühren, zieht das Lösungsmittel ab und kristallisiert den Rückstand aus Ethanol. Man erhält 3-{N-[1-(3-Cyanophenyl)ethyl]amino}-2(S)-hydroxy-propyl(cyclohexylmethyl)phosphinsäure-hydrobromid vom Smp. 209-210°.

Das Ausgangsmaterial kann z.B. folgendermassen hergestellt werden:

21 g 99 %-iges Natriumhydrid wird bei Raumtemperatur unter Argon in 1000 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran suspendiert und innerhalb von 2.5 Stunden tropfenweise mit einer Lösung von 172.2 g 1,1-Diethoxyethylphosphinsäureethylester versetzt, wobei die Temperatur zwischen 20° und 25° gehalten wird. Die Umsetzung ist exotherm und mit Gasentwicklung verbunden. Man lässt 1.5 Stunden bei Raumtemperatur nachrühren, versetzt mit 142.2 g Brommethylcyclohexan und erhitzt 24 Stunden zum Rückfluss. Die Suspension wird auf 4° gekühlt und vorsichtig mit 250 ml Wasser versetzt. Es bilden sich zwei Phasen. Die Tetrahydrofuranphase wird abgetrennt und die Wasserphase zweimal mit je 250 ml Dichlormethan ausgezogen. Nach Eindampfen erhält man ein braunes Öl, das nach Destillation unter vermindertem Druck 1,1-Diethoxyethyl(cyclohexylmethyl)-phosphinsäureethylester vom $K_p = 95^\circ$ (1.8×10^{-4} mbar) ergibt.

Eine Lösung von 213 g 1,1-Diethoxyethyl(cyclohexylmethyl)phosphinsäureethylester in 600 ml eines 600 ml eines Gemisches von Dichlormethan und Ethanol (90:10 Vol-%) wird mit 150 g Trimethylchlorsilan versetzt und 2 bis 3 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird abgezogen und der Rückstand unter vermindertem Druck destilliert. Man erhält P-(Cyclohexylmethyl)phosphinsäureethylester vom $K_p = 50^\circ$ (2×10^{-4} mbar).

Eine Lösung von 51.0 g P-(Cyclohexylmethyl)phosphinsäureethylester in 750 ml absolutem Tetrahydrofuran und 29.8 g Triethylamin wird mit 32 g Trimethylchlorsilan versetzt. Es bildet sich ein weisser Niederschlag. Die erhaltene Suspension wird 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, unter Argon filtriert und eingedampft. Das zurückbleibende farblose Öl wird mit 24 g (R)-Epichlorhydrin und 6.6 g wasserfreiem Zinkchlorid versetzt. Die Reaktion ist stark exotherm. Nach Abklingen derselben wird das Reaktionsgemisch 24 Stunden auf 60° erwärmt, dann auf Raumtemperatur abgekühlt, mit 250 ml Dichlormethan versetzt und mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird abgetrennt, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird in einem Gemisch von 99 ml Methanol und 1 ml Essigsäure aufgenommen, 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und eingedampft. Der Rückstand wird an Silicagel chromatographiert und ergibt 3-Chlor-2(R)-hydroxypropyl(cyclohexylmethyl)-phosphinsäureethylester als farbloses Öl.

Eine Mischung von 5.65 g 3-Chlor-2(R)-hydroxy-propyl(cyclohexylmethyl)-phosphinsäureethylester, 2.92

g N-[1-(3-Cyanophenyl)ethyl]amin und 2.60 g Hünig'scher Base und 10 ml Ethanol wird 5 Tage zum Rückfluss erhitzt, dann auf Raumtemperatur abgekühlt und eingedampft. Chromatographie des Rückstandes an Silicagel ergibt 3-(N-[1-(3-Cyanophenyl)ethyl]amino)-2(S)-hydroxy-propyl(cyclohexylmethyl)phosphinsäureethylester als Öl; $[\alpha]_D^{20} = +8.6$ ($c = 1.225$ in Tnchlormethan).

Beispiel 2:

Eine Lösung von 3.0 g 3-{N-[1-(3-Cyanophenyl)ethyl]amino}-2(S)-hydroxypropyl(cyclohexylmethyl)phosphinsäureethylester in 10 ml Ethanol wird mit einer Lösung von 0.4 g Lithiumhydroxid in 10 ml Wasser versetzt und 24 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Man kühlt auf 4° ab und neutralisiert mit wässriger Phosphorsäure. Das Lösungsmittel wird abgezogen und der Rückstand in warmem Methanol aufgenommen und filtriert. Nach Abziehen des Lösungsmittels und Kristallisation aus Ethanol/Aceton erhält man Lithium-3-{N-[1-(3-Carboxyphenyl)ethyl]amino}-2(S)-hydroxy-propyl-(cyclohexylmethyl)phosphinat vom Smp. 160-184°.

Beispiel 3:

In analoger Weise wie in Beispiel 1 beschrieben erhält man durch Umsetzung von 3-Chlor-2(R)-hydroxypropyl(cyclohexylmethyl)-phosphinsäureethylester mit 1-(3-Methoxycarbonylphenyl)ethylamin Lithium-3-{N-[1-(3-Carboxyphenyl)ethyl]-amino}-2(S)-hydroxy-propyl(cyclohexylmethyl)phosphinat vom Smp. 160-184°, das mit dem Produkt gemäss Beispiel 2 identisch ist.

Beispiel 4:

In analoger Weise wie in Beispiel 1 beschrieben erhält man

- a) 3-{N-[1-(4-Cyanophenyl)ethyl]amino}-2(S)-hydroxy-propyl(cyclohexylmethyl)-phosphinsäure vom Smp. 204-209°;
- b) 3-{N-[1(S)-(4-Cyanophenyl)ethyl]amino}-2(S)-hydroxy-propyl(cyclohexylmethyl)-phosphinsäure-hydrobromid vom Smp. 217-218°;
- c) 3-{N-[1(R)-(4-Cyanophenyl)ethyl]amino}-2(S)-hydroxy-propyl(cyclohexylmethyl)-phosphinsäure-hydrobromid vom Smp. 210-212°;
- d) 3-{N-[1(S)-(3-Cyanophenyl)ethyl]amino}-2(S)-hydroxy-propyl(cyclohexylmethyl)-phosphinsäure-hydrobromid vom Smp. 224-225°;
- e) 3-{N-[1(S)-(3-Cyanophenyl)ethyl]amino}-2(R)-hydroxy-propyl(cyclohexylmethyl)-phosphinsäure-hydrobromid vom Smp. 168-170°;
- f) 3-{N-[1(R)-(3-Cyanophenyl)ethyl]amino}-2(S)-hydroxy-propyl(cyclohexylmethyl)-phosphinsäure-hydrobromid vom Smp. 220-222°.

Beispiel 5:

In analoger Weise wie in Beispiel 2 beschrieben erhält man

- a) 3-{N-[1-(4-Carboxyphenyl)ethyl]amino}-2(S)-hydroxy-propyl(cyclohexylmethyl)-phosphinsäure vom Smp. 180-187°;
- b) Lithium-3-{N-[1(S)-(4-Carboxyphenyl)ethyl]amino}-2(S)-hydroxy-propyl(cyclohexylmethyl)phosphinat vom Smp. 184-186°;
- c) Lithium-3-{N-[1(R)-(4-Carboxyphenyl)ethyl]amino}-2(S)-hydroxy-propyl(cyclohexylmethyl)phosphinat vom Smp. 190-192°;
- d) Lithium-3-{N-[1(S)-(3-Carboxyphenyl)ethyl]amino}-2(S)-hydroxy-propyl(cyclohexylmethyl)phosphinat vom Smp. 180-182°;
- e) Lithium-3-{N-[1(S)-(3-Carboxyphenyl)ethyl]amino}-2(R)-hydroxy-propyl(cyclohexylmethyl)phosphinat vom Smp. 184-186°;
- f) Lithium-3-{N-[1(R)-(3-Carboxyphenyl)ethyl]amino}-2(S)-hydroxy-propyl(cyclohexylmethyl)phosphinat vom Smp. 181-183°;
- g) Lithium-3-{N-[1(R)-(3-Carboxyphenyl)ethyl]amino}-2(S)-hydroxy-propyl-(cyclohex-3-enylmethyl)phosphinat;
- h) Lithium-3-{N-[1(S)-(4-Carboxyphenyl)ethyl]amino}-2(S)-hydroxy-propyl(cyclohex-3-enylmethyl)phosphinat.

Beispiel 6:

In analoger Weise wie in Beispiel 1 beschrieben erhält man

- a) 3-{N-[1-(4-Cyanophenyl)ethyl]amino}-2(S)-hydroxy-propyl(benzyl)phosphinsäure vom Smp. 110-120°;
 b) 3-{N-[1-(3-Cyanophenyl)ethyl]amino}-2(S)-hydroxy-propyl(benzyl)phosphinsäurehydrobromid vom Smp. 134-138°.

Beispiel 7:

In analoger Weise wie in Beispiel 2 beschrieben erhält man

- a) 3-{N-[1-(4-Carboxyphenyl)ethyl]amino}-2(S)-hydroxy-propyl(benzyl)phosphinsäure vom Smp. 188-191°;
 b) Lithium-3-{N-[1-(3-Carboxyphenyl)ethyl]amino}-2(S)-hydroxy-propyl(benzyl)-phosphinat vom Smp. 185-190°;
 c) 3-{N-[1-(3-Carboxy-4-methoxyphenyl)ethyl]amino}-2(S)-hydroxy-propyl(benzyl)-phosphinsäure.

Beispiel 8:

In analoger Weise wie in den Beispielen 1 bis 3 beschrieben kann man ferner herstellen:

- 3-{N-[1-[3-(Isoxazol-5-yl)phenyl]ethyl]amino}-2(S)-hydroxy-propyl(cyclohexylmethyl)phosphinsäure;
 3-{N-[1-[3-(Isoxazol-2-yl)phenyl]ethyl]amino}-2(S)-hydroxy-propyl(cyclohexylmethyl)phosphinsäure;
 3-{N-[1-[3-(1,2,4-Oxadiazol-5-yl)phenyl]ethyl]amino}-2(S)-hydroxy-propyl(cyclohexylmethyl)phosphinsäure;
 3-{N-[1-[3-(1,2,4-Oxadiazol-3-yl)phenyl]ethyl]amino}-2(S)-hydroxy-propyl(cyclohexylmethyl)phosphinsäure;
 3-{N-[1-[3-(1,2,4-Triazol-3-yl)phenyl]ethyl]amino}-2(S)-hydroxy-propyl(cyclohexylmethyl)phosphinsäure;
 3-{N-[1-[3-(1,2,4-Triazol-5-yl)phenyl]ethyl]amino}-2(S)-hydroxy-propyl(cyclohexylmethyl)phosphinsäure;
 3-{N-[1-[3-(Tetrazol-5-yl)phenyl]ethyl]amino}-2(S)-hydroxy-propyl(cyclohexylmethyl)phosphinsäure;
 3-{N-[1-[4-(3-Amino-1,2,4-Oxadiazol-5-yl)phenyl]ethyl]amino}-2(S)-hydroxy-propyl-(cyclohexylmethyl)phosphinsäure;
 3-{N-[1-[4-(3-Amino-1,2,4-Oxadiazol-5-yl)phenyl]ethyl]amino}-2(S)-hydroxy-propyl-(benzyl)phosphinsäure;
 3-{N-[1-(4-Carboxymethylphenyl)ethyl]amino}-2(S)-hydroxy-propyl(cyclohexylmethyl)-phosphinsäure;
 3-{N-[1-(2-Carboxymethylpyrid-4-yl)ethyl]amino}-2(S)-hydroxy-propyl(cyclohexylmethyl)phosphinsäure;
 3-{N-[1-(4-Carboxymethylphenyl)ethyl]amino}-2(S)-hydroxy-propyl(cyclohexylmethyl)-phosphinsäure
 und 3-{N-[1-(4-Carboxymethylphenyl)ethyl]amino}-2(S)-hydroxy-propyl(benzyl)phosphinsäure.

Beispiel 9:

In analoger Weise wie in Beispiel 2 beschrieben erhält man

- a) Lithium-3-{N-[1-(R)-(3-Carboxyphenyl)ethyl]amino}-2(S)-hydroxy-propyl(diethoxymethyl)phosphinat, Smp. 166-168°;
 b) Lithium-3-{N-[1-(S)-(3-Carboxyphenyl)ethyl]amino}-2(S)-hydroxy-propyl(diethoxymethyl)phosphinat, Smp. 168-170°.

Beispiel 10:

Eine Lösung von 0.25 g 3-{N-[1-[4-(3-Amino-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-phenyl]amino]-2(S)-hydroxy-propyl(cyclohexylmethyl)phosphinsäureethylester in 1 ml Ethanol wird mit einer Lösung von 27 mg Lithiumhydroxid versetzt und 24 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Dann lässt man auf Raumtemperatur abkühlen und stellt mit konzentrierter Phosphorsäure auf pH 7. Es bildet sich ein weißer Niederschlag. Die Suspension desselben wird zur Trockne eingedampft, der Rückstand in Methanol aufgenommen und abfiltriert. Die klare Filtrationslösung wird 24 Stunden bei 4° stehengelassen. Es scheiden sich Kristalle ab, die abfiltriert und unter vermindertem Druck getrocknet werden. Man erhält 3-{N-[1-[4-(3-Amino-1,2,4-oxadiazol-5-yl)phenyl]amino]-2(S)-hydroxypropyl(cyclohexylmethyl)phosphinsäure in Form gelber Kristalle vom Smp. 222.5-224°; Massenspektrum: M⁺-1 = 422; ¹H-NMR-Spektrum (CD₃OD), δ(ppm) = 8.14 (2H,m), 7.68 (2H,m), 4.50 (1H,m), 4.20 (1H,m), 3.19 (1H,dd), 3.02 (1H,dd), 2.10-1.54 (12H,m), 1.39-0.95 (6H,m).

Das Ausgangsmaterial kann z.B. folgendermassen hergestellt werden:

10 g 4-Acetylbenzoesäureethylester und 40 g Ammoniumacetat werden in 210 ml absolutem Methanol gelöst und mit 3.63 g Natriumcyanoborhydrid versetzt. Die Reaktionslösung wird 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, auf 4° gekühlt und durch Zugabe von konzentrierter Salzsäure auf pH 1 gestellt. Das Methanol

wird unter vermindertem Druck abgezogen und die zurückbleibende Suspension filtriert. Das wässrige Filtrat wird mit Diethylether gewaschen, bei 4° durch Zugabe von festem Natriumhydroxid auf pH 10 gestellt und mit Diethylether ausgezogen. Man trocknet über Natriumsulfat, dampft unter vermindertem Druck zur Trockne ein und destilliert das zurückbleibende Öl unter vermindertem Druck. Man erhält 1-(4-Carboxyphenyl)ethylamin, $K_p = 130-140^\circ (6 \times 10^{-2} \text{ mbar})$.

Man löst 0.8 g Natrium in 60 ml absolutem Ethanol und fügt 12 g Molekularsieb (4 Å) sowie 2.63 g N-Hydroxyguanidin hinzu, lässt 1 Stunde bei Raumtemperatur rühren und gibt dann 1.14 g 1-(4-Carboxyphenyl)ethylamin zu. Die erhaltene gelblich-trübe Lösung wird 2 Stunden zum Rückfluss erhitzt, nach welcher Zeit mittels Dünnschichtchromatographie vollständige Umsetzung festgestellt werden kann. Man filtriert und zieht das Lösungsmittel unter vermindertem Druck ab. Man digeriert den Rückstand mit Wasser, kühlt im Eisbad, filtriert den Niederschlag ab, wäscht mit wenig Wasser und trocknet unter vermindertem Druck. Man erhält 1-[4-(3-Amino-1,2,4-oxadiazol-5-yl)phenyl]-ethylamin vom Smp. 150-151°.

Eine Lösung von 0.8 g 1-[4-(3-Amino-1,2,4-oxadiazol-5-yl)phenyl]ethylamin und 1.106 g 3-Chlor-2(R)-hydroxy-propyl(cyclohexylmethyl)phosphinsäureethylester in 5 ml Ethanol, enthaltend 0.5 g Hünig'scher Base wird 24 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Man kühlt auf Raumtemperatur und zieht das Lösungsmittel unter vermindertem Druck ab. Chromatographie des Eindampfrückstandes an Silicagel ergibt 3-{{N-[1-[4-(3-Amino-1,2,4-oxadiazol-5-yl)phenyl]amino]}-2(S)-hydroxy-propyl(cyclohexylmethyl)phosphinsäureethylester als fahlgelben Festkörper; Massenspektrum: $M^+ - 1 = 449$; $^1\text{H-NMR-Spektrum (CD}_3\text{OD)}$, $\delta(\text{ppm}) = 8.00 (2\text{H,m}), 7.45 (2\text{H,m}), 4.21-3.92 (3\text{H,m}), 3.80 (1\text{H,m}), 2.70-2.30 (2\text{H,m}), 2.00-1.55 (9\text{H,m}), 1.40-0.90 (8\text{H,m})$.

Beispiel 11:

Eine Lösung von 0.125 g Lithium-3-{N-[1(R)-(3-Carboxyphenyl)ethyl]-amino}-2(S)-hydroxy-propyl(cyclohex-3-enylmethyl)phosphinat, in 5 ml Ethanol wird mit 20 mg 5%-iger Palladiumkohle versetzt und bei Raumtemperatur und Normaldruck 15 Minuten hydriert. Der Katalysator wird durch Celite® abfiltriert und des Filtrat mit ethanolischer Salzsäure auf pH 1 gestellt. Abziehen des Lösungsmittels und umkristallisieren aus Isopropanol ergibt Lithium-3-{N-[1(R)-(3-Carboxyphenyl)ethyl]amino}-2(S)-hydroxy-propyl(cyclohexylmethyl)phosphinat, identisch mit der Verbindung gemäss Beispiel 5(f).

In analoger Weise kann man auch Lithium-3-{N-[1(S)-(4-Carboxyphenyl)ethyl]amino}-2(S)-hydroxy-propyl(cyclohex-3-enylmethyl)phosphinat, identisch mit der Verbindung gemäss Beispiel 5(g), herstellen.

Beispiel 12:

In analoger Weise wie in Beispiel 10 beschrieben kann man ferner herstellen:

3-{{N-[1-[4-(3-Amino-1,2,4-oxadiazol-5-yl)phenyl]amino]}-2(S)-hydroxy-propyl(benzyl)phosphinsäure;
3-{{N-[1-[3-(3-Amino-1,2,4-oxadiazol-5-yl)phenyl]amino]}-2(S)-hydroxy-propyl-(benzyl)phosphinsäure;
3-{{N-[1-[3-(3-Amino-1,2,4-oxadiazol-5-yl)phenyl]amino]}-2(S)-hydroxy-propyl(cyclohexylmethyl)phosphinsäure;

3-{{N-[1-[3-(3-Chlor-1,2,4-oxadiazol-5-yl)phenyl]amino]}-2(S)-hydroxy-propyl(cyclohexylmethyl)phosphinsäure;

3-{{N-[1-[3-(3-Chlor-1,2,4-oxadiazol-5-yl)phenyl]amino]}-2(S)-hydroxy-propyl-(benzyl)phosphinsäure;
3-{{N-[1-[4-(3-Chlor-1,2,4-oxadiazol-5-yl)phenyl]amino]}-2(S)-hydroxy-propyl-(benzyl)phosphinsäure;
3-{{N-[1-[4-(3-Chlor-1,2,4-oxadiazol-5-yl)phenyl]amino]}-2(S)-hydroxy-propyl(cyclohexylmethyl)phosphinsäure;

3-{{N-[1-[4-(1,2,4-Oxadiazol-5-yl)phenyl]amino]}-2(S)-hydroxy-propyl(cyclohexylmethyl)phosphinsäure;
3-{{N-[1-[4-(1,2,4-Oxadiazol-5-yl)phenyl]amino]}-2(S)-hydroxy-propyl(benzyl)-phosphinsäure;

3-{{N-[1-[3-(1,2,4-Oxadiazol-5-yl)phenyl]amino]}-2(S)-hydroxy-propyl(cyclohexyl-methyl)phosphinsäure;

3-{{N-[1-[3-(1,2,4-Oxadiazol-5-yl)phenyl]amino]}-2(S)-hydroxy-propyl(benzyl)-phosphinsäure;

3-{N-[1-(3-Carboxy-4-methoxyphenyl)ethyl]amino}-2(S)-hydroxy-propyl(pyrid-3-yl-methyl)phosphinsäure;

3-{N-[1-(3-Carboxy-4-methoxyphenyl)ethyl]amino}-2(S)-hydroxy-propyl(thien-2-yl-methyl)phosphinsäure;

3-{N-[1-(3-Carboxy-4-methoxyphenyl)ethyl]amino}-2(S)-hydroxy-propyl(fur-2-yl-methyl)phosphinsäure.

Beispiel 13:

Eine Lösung von 1.0 g Lithium-3-{N-[1(S)-(3-Carboxyphenyl)ethyl]amino}-2(S)-hydroxy-propyl(cyclohexylmethyl)phosphinat in 2 ml Wasser wird auf eine DOWEX® 50Wx8 Ionenaustauschersäule (40-60 Mesh) aufgebracht und mit Wasser eluiert. Die Ninhydrin-positiven Fraktionen werden vereinigt und unter vermindertem Druck zur Trockne eingedampft. Durch Kristallisation des schaumigen Eindampfrückstandes aus

Ethyl-Tetrahydrofuran erhält man 3-{N-[1(S)-(3-Carboxyphenyl)ethyl]-amino}-2(S)-hydroxy-propyl(cyclohexylmethyl)phosphinsäure vom Smp. 225-228°.

5 Beispiel 14:

Tabletten, enthaltend je 200 mg 3-{N-[1-(3-Cyanophenyl)ethyl]amino}-2(S)-hydroxy-propyl (cyclohexylmethyl)phosphinsäure oder ein Salz davon können wie folgt hergestellt werden:

10

Zusammensetzung (10000 Tabletten)	
Wirkstoff	2000,0 g
Lactose	500,0 g
Kartoffelstärke	352,0 g
Gelatine	8,0 g
Talk	60,0 g
Magnesiumstearat	10,0 g
Siliciumdioxid (hochdispers)	20,0 g
Ethanol	q.s.

15

20

25

Der Wirkstoff wird mit der Lactose und 292 g Kartoffelstärke vermischt, die Mischung mit einer ethanolischen Lösung der Gelatine befeuchtet und durch ein Sieb granuliert. Nach dem Trocknen mischt man den Rest der Kartoffelstärke, das Magnesiumstearat, das Talk und das Siliciumdioxid zu und presst das Gemisch zu Tabletten von je 295,0 mg Gewicht und 50,0 mg Wirkstoffgehalt, die gewünschtenfalls mit Teilerben zur feineren Anpassung der Dosierung versehen sein können.

30

Beispiel 15:

Lacktabletten, enthaltend je 400 mg 3-{N-[1-(3-Cyanophenyl)ethyl]amino}-2(S)-hydroxy-propyl(cyclohexylmethyl)phosphinsäure oder ein Salz davon können wie folgt hergestellt werden:

35

Zusammensetzung (für 1000 Lacktabletten)	
Wirkstoff	400,0 g
Lactose	100,0 g
Maisstärke	70,0 g
Talk	8,5 g
Calciumstearat	1,5 g
Hydroxypropylmethylcellulose	2,36 g
Schellack	0,64 g
Wasser	q.s.
Methylenchlorid	q.s.

40

45

50

55

Der Wirkstoff, die Lactose und 40 g der Maisstärke werden gemischt und mit einem Kleister, hergestellt aus 15 g Maisstärke und Wasser (unter Erwärmen), befeuchtet und granuliert. Das Granulat wird getrocknet, der Rest der Maisstärke, der Talk und das Calciumstearat zugegeben und mit dem Granulat vermischt. Das Gemisch wird zu Tabletten (Gewicht: 583 mg) verpresst und diese mit einer Lösung der Hydroxypropylmethylcellulose und des Schellacks in Methylenchlorid lackiert; Endgewicht der Lacktablette: 585 mg.

Beispiel 16:

Gelatinesteckkapseln, enthaltend 500 mg Wirkstoff, z.B. 3-(N-[1-(3-Cyanophenyl)ethyl]amino)-2(S)-hydroxy-propyl(cyclohexylmethyl)phosphinsäure oder ein Salz davon, können z.B. folgendermassen hergestellt werden:

Zusammensetzung (für 1000 Kapseln)	
Wirkstoff	500,0 g
Lactose	250,0 g
mikrokristalline Zellulose	30,0 g
Natriumlaurylsulfat	2,0 g
Magnesiumstearat	8,0 g

Das Natriumlaurylsulfat wird durch ein Sieb mit einer Maschenweite von 0,2 mm zu dem lyophilisierten Wirkstoff hinzugesiebt. Beide Komponenten werden innig vermischt. Dann wird zunächst die Lactose durch ein Sieb mit einer Maschenweite von 0,6 mm und dann die mikrokristalline Zellulose durch ein Sieb mit einer Maschenweite von 0,9 mm hinzugesiebt. Daraufhin wird erneut 10 Minuten innig gemischt. Zuletzt wird das Magnesiumstearat durch ein Sieb mit einer Maschenweite von 0,8 mm hinzugesiebt. Nach 3-minütigem weiteren Mischen werden je 790 mg der erhaltenen Formulierung in Gelatinesteckkapseln passender Grösse abgefüllt.

Beispiel 17:

Eine 5%-ige Injektions- oder Infusionslösung von 3-(N-[1-(3-Cyanophenyl)-ethyl]amino)-2(S)-hydroxy-propyl(cyclohexylmethyl)phosphinsäure oder ein Salz davon, kann beispielsweise folgendermassen hergestellt werden:

Zusammensetzung (für 1000 bzw. 400 Ampullen)	
Wirkstoff	125,0 g
Natriumchlorid	22,5 g
Phosphatpuffer pH=7.4	300,0 g
entmineralisiertes Wasser	ad 2500,0 ml

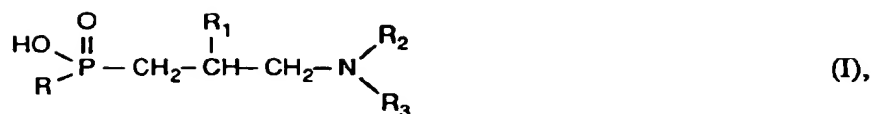
Der Wirkstoff und das Natriumchlorid werden in 1000 ml Wasser gelöst und durch ein Mikrofilter filtriert. Man versetzt mit der Pufferlösung und füllt mit Wasser auf 2500 ml auf. Zur Herstellung von Dosiseinheitenformen werden je 1,0 oder 2,5 ml in Glasampullen abgefüllt, die dann je 50 bzw. 125 mg Wirkstoff enthalten.

Beispiel 18:

In analoger Weise wie in den vorstehenden Formulierungsbeispielen beschrieben kann man auch pharmazeutische Präparate, enthaltend eine andere Verbindung der Formel I gemäss einem der Beispiele 1 bis 13 herstellen.

Patentansprüche

1. Eine N-Aralkyl- und N-H teroaralkylaminoalkanphosphinsäure der Formel I



worin R einen aliphatischen, cycloaliphatischen, cycloaliphatisch-aliphatischen, araliphatischen oder heteroarylaliphatischen Rest mit mindestens 2 C-Atomen bedeutet, R₁ Wasserstoff oder Hydroxy darstellt, R₂ einen durch direkt oder über einen Spacer gebundenes, gegebenenfalls funktionell abgewandeltes Carboxy substituierten araliphatischen oder heteroarylaliphatischen Rest bedeutet und R₃ Wasserstoff, Niederalkyl oder eine Gruppe R₂ darstellt, oder ein Salz davon.

2. Eine Verbindung gemäss Anspruch 1 der Formel I, worin R Niederalkyl mit mindestens 2 C-Atomen, Niederalkenyl, Niederalkinyl, Oxoniederalkyl, Hydroxy- oder Dihydroxyniederalkyl, Hydroxyniederalkenyl, Mono-, Di- oder Polyhalogenniederalkyl, Mono-, Di- oder Polyhalogenniederalkenyl, Mono-, Di- oder Polyhalogen(hydroxy)niederalkyl, Mono-, Di- oder Polyhalogen(hydroxy)niederalkenyl, Niederalkoxyniederalkyl, Diniederalkoxyniederalkyl, Niederalkoxy(hydroxy)niederalkyl, Niederalkoxy(halogen)niederalkyl, Niederalkylthioniederalkyl, Diniederalkylthioniederalkyl, Cycloalkyl, Hydroxycycloalkyl, Oxa-, Dioxa-, Thia- und Dithiacycloalkyl, Cycloalkylniederalkyl, Cycloalkenylniederalkyl, Cycloalkyl(hydroxy)niederalkyl, (Niederalkylthio)cycloalkyl(hydroxy)niederalkyl oder unsubstituiertes oder durch Niederalkyl, Niederalkoxy, Halogen, Hydroxy und/oder Trifluormethyl mono-, di- oder trisubstituiertes Mono- oder Diphenylniederalkyl, Naphthylniederalkyl oder unsubstituiertes oder durch Halogen substituiertes Thienyl-, Furyl- oder Pyridylniederalkyl bedeutet, R₁ Wasserstoff oder Hydroxy darstellt, R₂ einen durch Carboxy, Niederalkoxycarbonyl, Cyano, Carbamoyl, N-Mono- oder N,N-Diniederalkylcarbamoyl Carboxyniederalkyl, Niederalkoxycarbonylniederalkyl, Cyanoniederalkyl, Carbamoylniederalkyl, N-Mono- oder N,N-Diniederalkylcarbamoylniederalkyl unsubstituiertes oder durch Niederalkyl, Niederalkoxy, Niederalkoxycarbonyl, Cyano, Hydroxy, Amino oder Halogen substituiertes, Oxazolyl, Isoxazolyl, Oxadiazolyl, Triazolyl, Tetrazolyl, Oxazolylniederalkyl, Isoxazolylniederalkyl, Oxadiazolylniederalkyl, Triazolylniederalkyl oder Tetrazolylniederalkyl ein- oder zweifach und gegebenenfalls zusätzlich durch Niederalkoxy, Polyfluorniederalkoxy, Halogen oder Polyfluorniederalkyl substituierten Phenyl-, Thienyl-, Furyl- oder Pyridylniederalkylrest und R₃ Wasserstoff, Niederalkyl oder R₂ darstellt, oder ein Salz davon.
3. Eine Verbindung gemäss Anspruch 1 der Formel I, worin R C₃-C₇-Alkyl, α,α-Di-C₁-C₄-alkoxy-C₁-C₄-alkyl, C₃-C₆-Cycloalkyl-C₁-C₄-alkyl, C₃-C₆-Cycloalkenyl-C₁-C₄-alkyl, oder unsubstituiertes oder durch C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, Hydroxy und/oder Halogen, mono-, di- oder trisubstituiertes Phenyl-C₁-C₄-alkyl bedeutet, R₁ Wasserstoff oder Hydroxy darstellt, R₂ einen durch Carboxy, C₁-C₄-Alkoxycarbonyl, Cyano, Carbamoyl, N-Mono- oder N,N-Di-C₁-C₄-alkylcarbamoyl, Carboxy-C₁-C₄-alkyl, C₁-C₄-Alkoxycarbonyl-C₁-C₄-alkyl, Cyano-C₁-C₄-alkyl, Carbamoyl-C₁-C₄-alkyl, N-Mono- oder N,N-Di-C₁-C₄-alkylcarbamoyl-C₁-C₄-alkyl, unsubstituiertes oder durch C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkoxycarbonyl, Cyano, Hydroxy, Amino oder Halogen substituiertes Oxazolyl, Isoxazolyl, Oxadiazolyl, Triazolyl, Tetrazolyl, Oxazolyl-C₁-C₄-alkyl, Isoxazolyl-C₁-C₄-alkyl, Oxadiazolyl-C₁-C₄-alkyl, Triazolyl-C₁-C₄-alkyl oder Tetrazolyl-C₁-C₄-alkyl ein- oder zweifach und gegebenenfalls zusätzlich durch C₁-C₄-Alkoxy, Polyfluor-C₁-C₄-alkoxy, Halogen oder Polyfluor-C₁-C₄-alkyl substituierten Phenyl-, Thienyl-, Furyl- oder Pyridyl-C₁-C₄-alkylrest und R₃ Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl bedeutet, oder ein Salz davon.
4. Eine Verbindung gemäss Anspruch 1 der Formel I, worin R C₃-C₅-Alkyl, α,α-Di-C₁-C₄-alkoxymethyl, C₃-C₆-Cycloalkyl-C₁-C₄-alkyl oder Benzyl bedeutet, R₁ Wasserstoff oder Hydroxy darstellt, R₂ einen durch Carboxy, C₁-C₄-Alkoxycarbonyl, Cyano, Carbamoyl, Carboxy-C₁-C₄-alkyl, C₁-C₄-Alkoxycarbonyl-C₁-C₄-alkyl, Cyano-C₁-C₄-alkyl, Carbamoyl-C₁-C₄-alkyl, Isoxazol-5-yl, Isoxazol-2-yl, 1,2,4-Oxadiazol-5-yl, 1,2,4-Oxadiazol-3-yl, 1,3,4-Oxadiazol-3-yl, 1,2,4-Triazol-3-yl, 1,2,4-Triazol-5-yl oder Tetrazol-5-yl, Isoxazol-5-ylmethyl, Isoxazol-2-ylmethyl, 1,2,4-Oxadiazol-5-ylmethyl, 1,2,4-Oxadiazol-3-ylmethyl, 1,3,4-Oxadiazol-3-ylmethyl, 1,2,4-Triazol-3-ylmethyl, 1,2,4-Triazol-5-ylmethyl oder Tetrazol-5-ylmethyl, ein- oder zweifach und gegebenenfalls zusätzlich durch C₁-C₄-Alkoxy, Trifluormethoxy, Halogen oder Trifluormethyl substituierten α-Phenyl-C₁-C₄-alkyl- oder α-Pyridyl-C₁-C₄-alkyl rest darstellt und R₃ Wasserstoff bedeutet, oder ein Salz davon.
5. Eine Verbindung gemäss Anspruch 1 der Formel I, worin R α,α-Di-C₁-C₄-alkoxymethyl, C₃-C₆-Cycloalkyl-C₁-C₄-alkyl, C₃-C₆-Cycloalk-3-enyl-C₁-C₄-alkyl oder Benzyl bedeutet, R₁ Hydroxy darstellt, R₂ einen einen

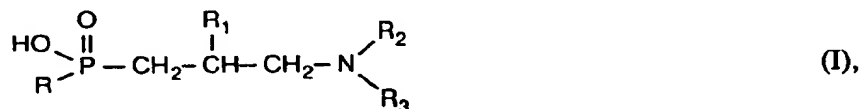
durch Carboxy, Cyano oder unsubstituiertes oder durch Amino oder Halogen substituiertes 1,2,4-Oxadiazol-5-yl substituierten Phenyl-C₁-C₄-alkylrest darstellt und R₃ Wasserstoff bedeutet, oder ein Salz davon.

- 5 6. Eine Verbindung gemäss Anspruch 1 der Formel I, worin R C₃-C₅-Alkyl, α,α -Di-C₁-C₄-alkoxymethyl, C₃-C₆-Cycloalkyl-C₁-C₄-alkyl oder Benzyl bedeutet, R₁ Wasserstoff oder Hydroxy darstellt, R₂ einen durch Carboxy, C₁-C₄-Alkoxycarbonyl, Cyano oder Carbamoyl ein- oder zweifach und gegebenenfalls zusätzlich durch C₁-C₄-Alkoxy, Trifluormethoxy, Halogen oder Trifluormethyl substituierten Phenyl-C₁-C₄-alkylrest darstellt und R₃ Wasserstoff bedeutet, oder ein Salz davon.
- 10 7. Eine Verbindung gemäss einem der Ansprüche 1 bis 5 der Formel I, in der das mit der Gruppe R₁ verbundene C-Atom der Propylenkette, sofern R₁ Hydroxy ist, und/oder ein chirales α -C-Atom des aliphatischen Teils des Restes R₂, sofern ein solches vorhanden ist, jeweils (S)-Konfiguration aufweist.
- 15 8. 3-{N-[1-(3-Cyanophenyl)ethyl]amino}-2(S)-hydroxy-propyl(cyclohexylmethyl)-phosphinsäure oder ein Salz davon.
9. 3-{N-[1-(3-Carboxyphenyl)ethyl]amino}-2(S)-hydroxy-propyl(cyclohexylmethyl)-phosphinsäure oder ein Salz davon.
- 20 10. 3-{N-[1-(4-Cyanophenyl)ethyl]amino}-2(S)-hydroxy-propyl(cyclohexylmethyl)-phosphinsäure oder ein Salz davon.
11. 3-{N-[1(S)-(4-Cyanophenyl)ethyl]amino}-2(S)-hydroxy-propyl(cyclohexylmethyl)-phosphinsäure oder ein Salz davon.
- 25 12. 3-{N-[1(R)-(4-Cyanophenyl)ethyl]amino}-2(S)-hydroxy-propyl(cyclohexylmethyl)-phosphinsäure oder ein Salz davon.
13. 3-{N-[1(S)-(3-Cyanophenyl)ethyl]amino}-2(S)-hydroxy-propyl(cyclohexylmethyl)-phosphinsäure oder ein Salz davon.
- 30 14. 3-{N-[1(S)-(3-Cyanophenyl)ethyl]amino}-2(R)-hydroxy-propyl(cyclohexylmethyl)-phosphinsäure oder ein Salz davon.
- 35 15. 3-{N-[1(R)-(3-Cyanophenyl)ethyl]amino}-2(S)-hydroxy-propyl(cyclohexylmethyl)-phosphinsäure oder ein Salz davon.
16. 3-{N-[1-(4-Carboxyphenyl)ethyl]amino}-2(S)-hydroxy-propyl(cyclohexylmethyl)-phosphinsäure oder ein Salz davon.
- 40 17. 3-{N-[1(S)-(4-Carboxyphenyl)ethyl]amino}-2(S)-hydroxy-propyl(cyclohexylmethyl)-phosphinsäure oder ein Salz davon.
18. 3-{N-[1(R)-(4-Carboxyphenyl)ethyl]amino}-2(S)-hydroxy-propyl(cyclohexylmethyl)-phosphinsäure oder ein Salz davon.
- 45 19. 3-{N-[1(S)-(3-Carboxyphenyl)ethyl]amino}-2(S)-hydroxy-propyl(cyclohexylmethyl)-phosphinsäure oder ein Salz davon.
20. 3-{N-[1(S)-(3-Carboxyphenyl)ethyl]amino}-2(R)-hydroxy-propyl(cyclohexylmethyl)-phosphinsäure oder ein Salz davon.
- 50 21. 3-{N-[1(R)-(3-Carboxyphenyl)ethyl]amino}-2(S)-hydroxy-propyl(cyclohexylmethyl)-phosphinsäure oder ein Salz davon.
- 55 22. 3-{N-[1(R)-(3-Carboxyphenyl)ethyl]amino}-2(S)-hydroxy-propyl(cyclohex-3-enylmethyl)phosphinsäure oder ein Salz davon.
23. 3-{N-[1(S)-(4-Carboxyphenyl)ethyl]amino}-2(S)-hydroxy-propyl(cyclohex-3-enylmethyl)phosphinsäure oder ein Salz davon.

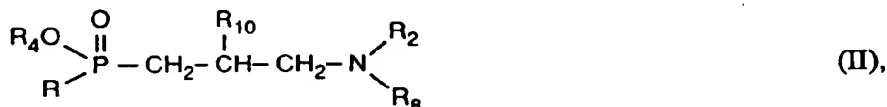
24. 3-{N-[1-(4-Cyanophenyl)ethyl]amino}-2(S)-hydroxy-propyl(benzyl)phosphinsäure oder ein Salz davon.
25. 3-{N-[1-(3-Cyanophenyl)ethyl]amino}-2(S)-hydroxy-propyl(benzyl)phosphinsäure oder ein Salz davon.
26. 3-{N-[1-(4-Carboxyphenyl)ethyl]amino}-2(S)-hydroxy-propyl(benzyl)phosphinsäure oder ein Salz davon.
27. 3-{N-[1-(4-Carboxyphenyl)ethyl]amino}-2(S)-hydroxy-propyl(benzyl)phosphinsäure oder ein Salz davon.
28. 3-{N-[1-(3-Carboxyphenyl)ethyl]amino}-2(S)-hydroxy-propyl(benzyl)phosphinsäure oder ein Salz davon.
29. 3-{N-[1-(3-Carboxy-4-methoxyphenyl)ethyl]amino}-2(S)-hydroxy-propyl(benzyl)-phosphinsäure oder ein Salz davon.
30. 3-{N-[1-{3-(Isoxazol-5-yl)phenyl}ethyl]amino}-2(S)-hydroxy-propyl(cyclohexylmethyl)phosphinsäure;
 3-{N-[1-{3-(Isoxazol-2-yl)phenyl}ethyl]amino}-2(S)-hydroxy-propyl(cyclohexylmethyl)phosphinsäure;
 3-{N-[1-{3-(1,2,4-Oxadiazol-5-yl)phenyl}ethyl]amino}-2(S)-hydroxy-propyl(cyclohexylmethyl)phosphinsäure;
 3-{N-[1-{3-(1,2,4-Oxadiazol-3-yl)phenyl}ethyl]amino}-2(S)-hydroxy-propyl(cyclohexylmethyl)phosphinsäure;
 3-{N-[1-{3-(1,2,4-Triazol-3-yl)phenyl}ethyl]amino}-2(S)-hydroxy-propyl(cyclohexylmethyl)phosphinsäure;
 3-{N-[1-{3-(1,2,4-Triazol-5-yl)phenyl}ethyl]amino}-2(S)-hydroxy-propyl(cyclohexylmethyl)phosphinsäure;
 3-{N-[1-{3-(Tetrazol-5-yl)phenyl}ethyl]amino}-2(S)-hydroxy-propyl(cyclohexylmethyl)phosphinsäure;
 3-{N-[1-{4-(3-Amino-1,2,4-Oxadiazol-5-yl)phenyl}ethyl]amino}-2(S)-hydroxy-propyl-(cyclohexylmethyl)phosphinsäure;
 3-{N-[1-{4-(3-Amino-1,2,4-Oxadiazol-5-yl)phenyl}ethyl]amino}-2(S)-hydroxy-propyl-(benzyl)phosphinsäure;
 3-{N-[1-(4-Carboxymethylphenyl)ethyl]amino}-2(S)-hydroxy-propyl(cyclohexylmethyl)-phosphinsäure;
 3-{N-[1-(2-Carboxymethylpyrid-4-yl)ethyl]amino}-2(S)-hydroxy-propyl(cyclohexylmethyl)phosphinsäure;
 3-{N-[1-(4-Carboxymethylphenyl)ethyl]amino}-2(S)-hydroxy-propyl(cyclohexylmethyl)-phosphinsäure oder
 3-{N-[1-(4-Carboxymethylphenyl)ethyl]amino}-2(S)-hydroxy-propyl(benzyl)phosphinsäure oder jeweils ein Salz davon.
31. 3-{N-[1-(R)-(3-Carboxyphenyl)ethyl]amino}-2-(S)-hydroxy-propyl(diethoxymethyl)-phosphinsäure;
 3-{N-[1-(S)-(3-Carboxyphenyl)ethyl]amino}-2-(S)-hydroxy-propyl(diethoxymethyl)-phosphinsäure;
 3-{N-[1-{4-(3-Amino-1,2,4-oxadiazol-5-yl)phenyl}amino]-2(S)-hydroxy-propyl(cyclohexylmethyl)phosphinsäure;
 3-{N-[1-{4-(3-Amino-1,2,4-oxadiazol-5-yl)phenyl}amino]-2(S)-hydroxy-propyl-(benzyl)phosphinsäure;
 3-{N-[1-{3-(3-Amino-1,2,4-oxadiazol-5-yl)phenyl}amino]-2(S)-hydroxy-propyl-(benzyl)phosphinsäure;
 3-{N-[1-{3-(3-Amino-1,2,4-oxadiazol-5-yl)phenyl}amino]-2(S)-hydroxy-propyl-(cyclohexylmethyl)phosphinsäure;
 3-{N-[1-{3-(3-Chlor-1,2,4-oxadiazol-5-yl)phenyl}amino]-2(S)-hydroxy-propyl-(cyclohexylmethyl)phosphinsäure;
 3-{N-[1-{3-(3-Chlor-1,2,4-oxadiazol-5-yl)phenyl}amino]-2(S)-hydroxy-propyl-(benzyl)phosphinsäure;
 3-{N-[1-{4-(3-Chlor-1,2,4-oxadiazol-5-yl)phenyl}amino]-2(S)-hydroxy-propyl-(benzyl)phosphinsäure;
 3-{N-[1-{4-(3-Chlor-1,2,4-oxadiazol-5-yl)phenyl}amino]-2(S)-hydroxy-propyl(cyclohexylmethyl)phosphinsäure;
 3-{N-[1-{4-(1,2,4-Oxadiazol-5-yl)phenyl}amino]-2(S)-hydroxy-propyl(cyclohexylmethyl)phosphinsäure;
 3-{N-[1-{4-(1,2,4-Oxadiazol-5-yl)phenyl}amino]-2(S)-hydroxy-propyl(benzyl)-phosphinsäure;
 3-{N-[1-{3-(1,2,4-Oxadiazol-5-yl)phenyl}amino]-2(S)-hydroxy-propyl(cyclohexylmethyl)phosphinsäure;
 3-{N-[1-{3-(1,2,4-Oxadiazol-5-yl)phenyl}amino]-2(S)-hydroxy-propyl(benzyl)-phosphinsäure;
 3-{N-[1-(3-Carboxy-4-methoxyphenyl)ethyl]amino}-2(S)-hydroxy-propyl(pyrid-3-yl-methyl)phosphinsäure;
 3-{N-[1-(3-Carboxy-4-methoxyphenyl)ethyl]amino}-2(S)-hydroxy-propyl(thien-2-yl-methyl)phosphinsäure;
 3-{N-[1-(3-Carboxy-4-methoxyphenyl)ethyl]amino}-2(S)-hydroxy-propyl(fur-2-yl-methyl)phosphinsäure oder jeweils ein Salz davon.
32. Eine Verbindung gemäss einem der Ansprüche 1 bis 31 in freier Form oder in Form eines pharmazeutischen verwendbaren Salzes zur Anwendung in einem Verfahren zur Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers.
33. Ein pharmazeutisches Präparat, enthaltend eine Verbindung gemäss einem der Ansprüche 1 bis 5, 7, 11 bis 15, 17 bis 23, 25, 28, 29 und 31 in freier Form oder in Form eines pharmazeutischen verwendbaren Salzes neben üblichen pharmazeutischen Hilfsstoffen.

34. Ein pharmazeutisches Präparat, enthaltend eine Verbindung gemäss einem der Ansprüche 4, 6, 8 bis 10, 16, 24, 26, 27 und 30 in freier Form oder in Form eines pharmazeutische verwendbaren Salzes neben üblichen pharmazeutischen Hilfsstoffen.

35. Verfahren zur Herstellung neuer N-Aralkyl- und N-Heteroaralkylaminoalkanphosphinsäuren der Formel I



worin R einen aliphatischen, cycloaliphatischen, cycloaliphatisch-aliphatischen, araliphatischen oder heteroarylaliphatischen Rest mit mindestens 2 C-Atomen bedeutet, R₁ Wasserstoff oder Hydroxy darstellt, R₂ einen durch direkt oder über einen Spacer gebundenes, gegebenenfalls funktionell abgewandeltes Carboxy substituierten araliphatischen oder heteroarylaliphatischen Rest bedeutet und R₃ Wasserstoff, Niederalkyl oder eine Gruppe R₂ darstellt, und ihrer Salze, dadurch gekennzeichnet, dass man in einer Verbindung der Formel II



worin R₄ für eine Hydroxyschutzgruppe, R₈ für eine Gruppe R₃ oder für eine Aminoschutzgruppe und R₁₀ für Wasserstoff oder geschütztes Hydroxy steht, wobei R, R₁, R₂ und R₃ die angegebene Bedeutung haben, oder in einem Salz davon die Hydroxygruppen durch Ersatz der Hydroxyschutzgruppe R₄ durch Wasserstoff freisetzt und gegebenenfalls die Aminoschutzgruppe R₈ abspaltet und gegebenenfalls die geschützten Hydroxygruppen aus R₁₀ freisetzt und gewünschtenfalls eine erhaltene Verbindung in eine andere Verbindung der Formel I überführt, ein verfahrensgemäss erhältliches Isomerengemisch in die Komponenten auf trennt und das jeweils bevorzugte Isomere abtrennt und/oder eine verfahrensgemäss erhältliche freie Verbindung in ein Salz oder eine verfahrensgemäss erhältliches Salz in die entsprechende freie Verbindung überführt.

36. Eine Verbindung gemäss einem der Ansprüche 1 bis 31 zur Herstellung eines nootropen oder antiepileptischen Arzneimittels.

Handwritten marks and scribbles in the top right corner.

Vertical handwritten marks on the right edge.

Small circular mark on the right edge.

Small circular mark on the right edge.

Vertical handwritten marks on the right edge.